EINFLUß VON STAPHYLOKOKKEN-ENTEROTOXINEN AUF IMMUNOLOGISCHE VORGÄNGE

- EINE LITERATURSTUDIE -

Ignaz Steinhardt

1983

Aus dem Institut für Hygiene und Technologie
der Lebensmittel tierischen Ursprungs
(Lehrstuhl: Professor Dr. G. Terplan)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Einfluß von Staphylokokken-Enterotoxinen auf immunologische Vorgänge

- Eine Literaturstudie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ignaz Steinhardt
aus
Kissing

München 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan

Referent: Prof. Dr. G. Terplan

Korreferent: Prof. Dr. DDr.h.c. A. Mayr

Tag der Promotion: 25. Februar 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Staphylokokken-Enterotoxine (SE)	2
2.1	Allgemeines	2
2.2	Serologische Typen	3
2.3	Struktur und chemisch-physikalische Eigenschaften	5
3.	Spezifische Abwehr körperfremder Substanzen	11
3.1	Allgemeines	11
3.2	Immunität	11
3.2.1	Humorale Immunität	14
3.2.2	Zellgebundene Immunität	22
4.	Einfluß von SE auf die humorale Immunantwort	30
4.1	Natürlich erworbene Antikörper	31
4.2	Künstlich erworbene Antikörper	34
4.2.1	Aktive Immunisierung zur Gewinnung von Antikörpern für diagnostische Zwecke	34
4.2.2	Aktive Immunisierung zwecks Erzielung einer Immunität	45
5.	Einfluß von SE auf die zellvermittelte Immunantwort	54
5.1	SE als Mitogen	54
5.2	Bildung und Freisetzung von Lymphokinen	57
5.2.1	Makrophagen-Migrationsinhibitionsfaktor (MIF)	57
5.2.2	Interferon	58
5.2.3	Interferon-Inhibitor	63
5.2.4	Prostaglandin	63
6.	SE-bedingte Immunsuppression	65

		Seite
7.	Schlußfolgerungen	70
8.	Zusammenfassung / Summary	78
9.	Literaturverzeichnis	82

1. Einleitung

Staphylokokken-Enterotoxine (SE) rufen bei oraler Aufnahme nach einer Inkubationszeit von einer bis sechs Stunden Erbrechen, oft auch Durchfall, hervor, wobei die krankmachende Dosis für den Menschen mit ungefähr 0,14 /ug/kg Körpergewicht geschätzt wird. Weitere Symptome können sein: Übelkeit, Schwindelgefühl, Speichelfluß, Kopfschmerzen, abdominale Krämpfe, Muskelkrämpfe sowie in schweren Fällen Fieber (oder auch subnormale Temperaturen), Blutdruckabfall, Auftreten von Blut und Schleim im Stuhl oder starke Nierenkoliken. Ein noch größeres gesundheitliches Risiko stellt die aerogene Aufnahme von SE dar, die - offensichtlich bereits bei erheblich geringeren SE-Dosen - asthmaähnliche Atembeschwerden, grippeartige Symptome mit Kopfschmerz und Fieber oder sogar schwere Allgemeinerkrankungen zur Folge hat; diese Gefahr ist jedoch i.a. nur bei Arbeiten mit SE im Labor gegeben.

Obwohl die Staphylokokken-Enterotoxikose nur selten tödlich verläuft, macht sie die betroffenen vollkommen handlungsunfähig.

Um Totalausfälle von Personen zu verhindern, von deren Einsatzbereitschaft das Leben anderer Menschen abhängt (z.B. Piloten von Verkehrsflugzeugen), wird u.a. auch daran gedacht, derart exponierte Personenkreise gegen SE aktiv zu immunisieren bzw. mit Immunseren zu behandeln. In diesem Zusammenhang sind möglichst umfassende Kenntnisse über den Einfluß von SE auf immunologische Vorgänge erforderlich. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Literatur zu dieser Fragestellung sorgfältig zu sichten und die Ergebnisse in einer Studie zusammenzufassen.

2. Staphylokokken-Enterotoxine (SE)

2.1 Allgemeines

Staphylokokken-Enterotoxine sind wasserlösliche und weitgehend thermostabile Proteine, die nach DAVIS et al. (1980) von etwa 50 % der Koagulase-positiven, seltener aber von Koagulase-negativen (BERGDOLL, 1970; BERGDOLL, 1972; LOTTER und GENIGEORGIS, 1977) Staphylokokkenstämmen produziert werden. Wie aus Übersichtsarbeiten von TERPLAN, ZAADHOF und BOBETH (1971) sowie MAYER (1975) zu ersehen ist, variiert jedoch der Anteil der Enterotoxinbildner unter aus humanem oder tierischem Material isolierten Staph. aureus-Stämmen zum Teil sehr stark (0 % - 76 %), wobei aus tierischem Material isolierte Stämme i.d.R. viel seltener Enterotoxinbildner waren als aus humanem Material gezüchtete.

Die SE werden aufgrund der Tatsache, daß eine Zell-Lysis für ihre Freisetzung nicht erforderlich ist, zu den bakteriellen Exotoxinen gezählt (MINOR und MARTH, 1976). Sie werden i.d.R. über den Darmkanal aufgenommen und üben auch ihre krankmachende Wirkung über den Darm aus. Sie sind für die Auslösung der auch als Enterotoxikose bezeichneten Lebensmittelvergiftung mit Leitsymptomen Erbrechen und Durchfall verantwortlich. Staph.-Intoxikationen gehören in den meisten Ländern, auch in der Bundesrepublik Deutschland (SINELL und KOLB, 1980), zu den häufigsten bakteriell bedingten Lebensmittelvergiftungen.

2.2 Serologische Typen

SE sind als Proteine besonders wirkungsvolle Immunogene. Aufgrund der spezifischen antigenen Determinanten wird im lebenden Organismus die Bildung spezifischer Antikörper angeregt. Mit dem Nachweis eines spezifischen präzipitierenden Antikörpers mit enterotoxinneutralisierender Eigenschaft wurde von BERGDOLL, SURGALLA und DACK (1959) der Grundstein für den serologischen Nachweis von SE gelegt. Bis heute sind mit Sicherheit fünf serologisch sich unterscheidende SE-Typen identifiziert worden, die entsprechend einer Übereinkunft (CASMAN, BERGDOLL und ROBINSON, 1963) nach dem Alphabet bezeichnet werden:

Typ A - SEA - (CASMAN, 1960)
Typ B - SEB - (BERGDOLL, SURGALLA und DACK, 1959)
Typ C - SEC - (BERGDOLL, BORJA und AVENA, 1965)
Typ D - SED - (CASMAN et al., 1967)
Typ E - SEE - (BERGDOLL et al., 1971)

Bei SEC wurde später zwischen SEC_1 (BORJA und BERGDOLL, 1967) und SEC_2 (AVENA und BERGDOLL, 1967) unterschieden. SEC_1 und SEC_2 unterscheiden sich im wesentlichen durch verschiedene isoelektrische Punkte (SEC_1: 8,6; SEC_2: 7,0). Ebenso stimmen sie nicht vollständig in ihren antigenen Eigenschaften überein (BERGDOLL und ROBBINS, 1973).

THOTA, TATINI und BENNETT (1973) isolierten eine weitere Substanz, die von ihnen als SEF bezeichnet wurde, die aber von MINOR und MARTH (1976) nicht als solche akzeptiert wurde. Dennoch verhielt sich

das betreffende Antigen wie SE und erbrachte im Affenfütterungstest ein positives Resultat. BERGDOLL (1980) vertrat ebenso die Ansicht, daß es sich bei diesem Antigen nicht um ein Enterotoxin handelt. Er schlug daher später vor, einen erst kürzlich in den USA isolierten Enterotoxintyp, der für die Auslösung des sog. toxic shock syndrome des Menschen verantwortlich ist, als Enterotoxin F zu bezeichnen (BERGDOLL et al., 1981). Allgemein geht man davon aus (BERGDOLL, 1972, sowie MINOR und MARTH, 1976), daß weitere, bisher noch nicht isolierte und charakterisierte SE-Typen existieren.

Umfangreichen Untersuchungen (LEE, ROBBINS und BERGDOLL, 1978; SPERO, MORLOCK und METZGER, 1978; SPERO und MORLOCK, 1979; LEE et al., 1980) zufolge gilt eine serologische Verwandtschaft zwischen SEA und SEE einerseits bzw. SEB und SEC andererseits als erwiesen. CHANG und BERGDOLL (1979) gehen darüber hinaus davon aus, daß auch Beziehungen zwischen SEA, SEE und SED bestehen. Die von GRUBER und WRIGHT (1969) sowie JOHNSON, BUKOVIC und KAUFFMAN (1972) beobachteten Kreuzreaktionen zwischen SEA und SEB konnten allerdings von anderen Untersuchern (BERGDOLL und ROBBINS, 1973; LEE, ROBBINS und BERGDOLL, 1978; SPERO, MORLOCK und METZGER, 1978) nicht bestätigt werden.

Bei den alimentär bedingten Staph.-Intoxikationen wurden zwar mit Ausnahme von SEF alle anderen serologisch identifizierten Enterotoxintypen als auslösendes Agens beschrieben, doch bestehen

deutliche Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Typen. SEA wird dabei allgemein als der wichtigste, Lebensmittelintoxikation verursachende SE-Typ benannt (BERGDOLL, SURGALLA und DACK, 1959; CASMAN, 1960; BERGDOLL, BORJA und AVENA, 1965; CASMAN et al., 1967; DONNELLY et al., 1967; UNTERMANN und SINELL, 1970; UNTERMANN, 1972; WIENEKE, 1974; FEY, 1978; ADEKEYE, 1980; UNTERMANN, 1980; BUXSER und BONVETRE, 1981).

2.3 Struktur und chemisch-physikalische Eigenschaften

Sämtliche SE bestehen aus Polypeptidketten, die sich -in Abhängigkeit vom SE-Typ- aus 236 bis 296 Aminosäuren zusammensetzen (HUANG et al., 1967; HUANG und BERGDOLL, 1970; BORJA et al., 1972; SCHANTZ et al., 1972). Lysin, Asparaginsäure und Glutaminsäure stellen einen hohen Anteil der Aminosäuren (BERGDOLL, 1972), während Tryptophan und Cystin nur selten vertreten sind. Auffallend ist die Ähnlichkeit zwischen SEA, SED und SEE einerseits sowie SEB, SEC_1 und SEC_2 andererseits (BERGDOLL, HUANG und SCHANTZ, 1974; CHANG und BERGDOLL, 1979). SEA, SED und SEE enthalten mehr Arginin und Leucin, dafür weniger Lysin, Asparaginsäure und Methionin als SEB, SEC_1 und SEC_2. Bisher steht nicht fest, inwieweit diese Unterschiede von wesentlicher Bedeutung für die Effektivität der SE sind (BERGDOLL, 1979). Die C-terminalen Aminosäuren sind Serin bei SEA (BERGDOLL, 1970), Lysin bei SEB (BERGDOLL, BORJA und AVENA, 1965; SPERO et al., 1965) und SED (CHANG und BERGDOLL, 1979), Glycin bei SEC_1 und SEC_2 (HUANG et al., 1967)

sowie Threonin bei SEE (BORJA et al., 1972); die N-terminalen Aminosäuren sind: Glutaminsäure bei SEB (BERGDOLL, BORJA und AVENA, 1965; SPERO et al., 1965), SEC_1 und SEC_2 (HUANG et al., 1967) sowie Serin bei SED (CHANG und BERGDOLL, 1979) und SEE (BORJA et al., 1972). Die N-terminale Aminosäure von SEA ist hingegen noch nicht entgültig identifiziert (BERGDOLL, 1979), da die anfängliche Vermutung, daß es Alanin sei (BERGDOLL, 1970) später -bei SEA anderer Herkunft- nicht bestätigt werden konnte (SCHANTZ et al., 1972; LANGNER und KLOSS, 1974).

Die Aminosäurensequenz ist bislang bei SEB (HUANG und BERGDOLL, 1970) vollständig, sowie bei SEA (HUANG, SCHANTZ und BERGDOLL, 1975) und SEC (CADES und SPERO, 1978) teilweise bekannt. Ein wesentliches Merkmal der SEB-Kette, die sog. "Cystinschleife", die durch die Disulfidbrücke zwischen Position 92 und 112 des Moleküls gebildet wird, scheint auch bei den übrigen SE-Typen -zumindest in ähnlicher Form- vorzuliegen (BERGDOLL, HUANG und SCHANTZ, 1974). Vom SEA ist zwar erst ein Teil der Aminosäurensequenz der Cystinschleife und der anschließenden Aminosäurenkette bekannt, doch sind ein zusammenhängender Abschnitt von sieben Aminosäuren beginnend mit einem Halbcystinrest sowie vier weitere Aminosäuren mit dem entsprechenden Abschnitt im SEB identisch. Aus diesem Grunde wurde von HUANG, SCHANTZ und BERGDOLL (1975) die These aufgestellt, daß dieser Teil der SE-Moleküle das biologisch aktive (toxische) Zentrum darstellt. Eine weitere Ähnlichkeit in der Aminosäurensequenz von SEA und SEB besteht bei dem anderen Halbcystinrest (Position 92 des

Moleküls). Hier entsprechen sich zwei Aminosäuren unmittelbar neben der Cystin-Bindungsstelle sowie zwei weitere Aminosäuren in der weiteren Aminosäurensequenz, so daß eine Ähnlichkeit vorliegt. Dieser Teil des Moleküls ist vermutlich die antigene Determinante der SE (HUANG, SCHANTZ und BERGDOLL, 1975). Diese Vermutung trägt der Tatsache Rechnung, daß bezüglich der biologischen (toxischen) Aktivität keine Unterschiede zwischen den verschiedenen SE-Typen bestehen, während bezüglich der serologischen Aktivität keine Identität, sondern nur eine Verwandtschaft zwischen einzelnen SE-Typen gegeben ist. SPERO et al. (1975) und SPERO, LEATHERMAN und ADLER (1975) stellten zudem fest, daß das Zentrum für die mitogene Aktivität nicht identisch ist mit jenem für die toxische Aktivität. Auch das Zentrum für die antigene Wirkung der SE ist nach SPERO et al. (1975) und WARREN, LEATHERMAN und METZGER (1975) an anderer Stelle als jenes für die mitogene Aktivität gelegen.

Für die Beurteilung der Gesamtstruktur der SE ist neben ihrer durch Sequenzanalyse ermittelten chemischen Konstitution wegen ihres Proteincharakters die Konformation (Sekundär- und Tertiärstruktur) von wesentlicher Bedeutung. Diesbezügliche Erkenntnisse für SE liegen bisher nur von MUNOZ, WARREN und NOELKEN (1976), SPERO et al. (1976) sowie MIDDLEBROOK, SPERO und ARGOS (1980) vor. Aus Untersuchungen zur Bestimmung des Circulardichroismus (unterschiedliche Absorption polarisierten Lichts durch optisch asymmetrische Gruppen eines Moleküls) von SEA,

SEB und SEC_1 geht hervor, daß die Sekundärstruktur von SEA sich deutlich von jener von SEB und SEC_1 unterscheidet, während sie für SEB und SEC_1 relativ ähnlich ist. Hinsichtlich der Tertiärstruktur scheinen Gemeinsamkeiten zwischen den drei erwähnten SE-Typen zu bestehen, doch sind genaue Aussagen darüber noch nicht möglich, da keine geeigneten Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse zur Verfügung stehen (MIDDLEBROOK, SPERO und ARGOS, 1980). Aufgrund der vorliegenden Daten kann jedoch davon ausgegangen werden, daß ß-Faltblattstrukturen überwiegen und α-Helixstrukturen nur einen relativ geringen Anteil (9 % nach MUNOZ, WARREN und NOELKEN (1976); 12 % nach MIDDLEBROOK, SPERO und ARGOS (1980) ausmachen.

Die Angaben für die Molekulargewichte der verschiedenen SE-Typen reichen von 26000 für SEC_1 bis 35200 für SEA (siehe Tabelle 1) und variieren zum Teil je nach Untersucher erheblich. Ein exakter Wert ist bisher nur für SEB bekannt (28.366 dalton nach DAYHOFF, 1972). Außer im Molekulargewicht sind auch hinsichtlich anderer chemischer und physikalischer Eigenschaften (z.B. isoelektrischer Punkt, Absorption im UV-Bereich, Sedimentationskonstante, Diffusionskoeffizient, reduzierte Viskosität) gewisse Unterschiede zwischen den SE-Typen vorhanden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Molekulargewicht der verschiedenen SE-Typen (nach TERPLAN und ZAADHOF, 1981)

SE-Typ	Molekulargewicht	AUTOR(EN)
A	34.500 - 35.200 27.500 - 28.000 26.500 - 27.700	CHU et al. (1966) SCHANTZ et al. (1972) ROBERN, STAVRIC und DICKIE (1975b)
B	28.366	DAYHOFF (1972)
C_1	34.100 26.000 28.000 - 29.000	BORJA und BERGDOLL (1967) SCHANTZ et al. (1972) METZGER, JOHNSON und SPERO (1975)
C_2	34.000 30.000 28.000 - 29.000 29.000 - 29.500	AVENA und BERGDOLL (1967) CHANG et al. (1971) METZGER, JOHNSON und SPERO (1975) ROBERN, STAVRIC und DICKIE (1975a)
D	29.000 - 31.000 27.300 $\pm$ 700	LANGNER und KLOSS (1974) CHANG und BERGDOLL (1979)
E	29.600 $\pm$ 500	BORJA et al. (1972)
F	ca. 20.000	BERGDOLL et al. (1981)

Tabelle 2: Einige chemische und physikalische Eigenschaften der verschiedenen SE-Typen

Eigenschaft	SEA (1)	SEB (2)	SEC_1 (3)	SEC_2 (4)	SED (5)	SEE (6)	SEF (7)
Isoelektrischer Punkt	7,3	8,6	8,6	7,0	7,4	7,0	6,8
Stickstoffgehalt (%)	16,2	16,1	16,2	16,0			
maximale Absorption im UV-Bereich (nm)	277	277	277	277	278	277	
Extinktion ($E^{1\%}_{1cm}$)	14,6	14,4	12,1	12,1	10,0	12,5	
Sedimentations-konstante ($S_{20,w}$), S	3,03	2,78	3,0	2,90		2,60	
Diffusionskoeffizient ($D_{20,w} \times 10^{-7} cm^2/sec$)	9,8	8,22	8,10	8,10			
Reduzierte Viskosität (ml/g)	4,07	3,81	3,4	3,7			
Partialspez. Volumen	0,726	0,726	0,728	0,725			

(1) SCHANTZ et al. (1972)
(2) BERGDOLL et al. (1965)
(3) BORJA und BERGDOLL (1967)
(4) AVENA und BERGDOLL (1967)
(5) CHANG und BERGDOLL (1979)
(6) BORJA et al. (1972)
(7) BERGDOLL et al. (1981)

3. Spezifische Abwehr körperfremder Substanzen

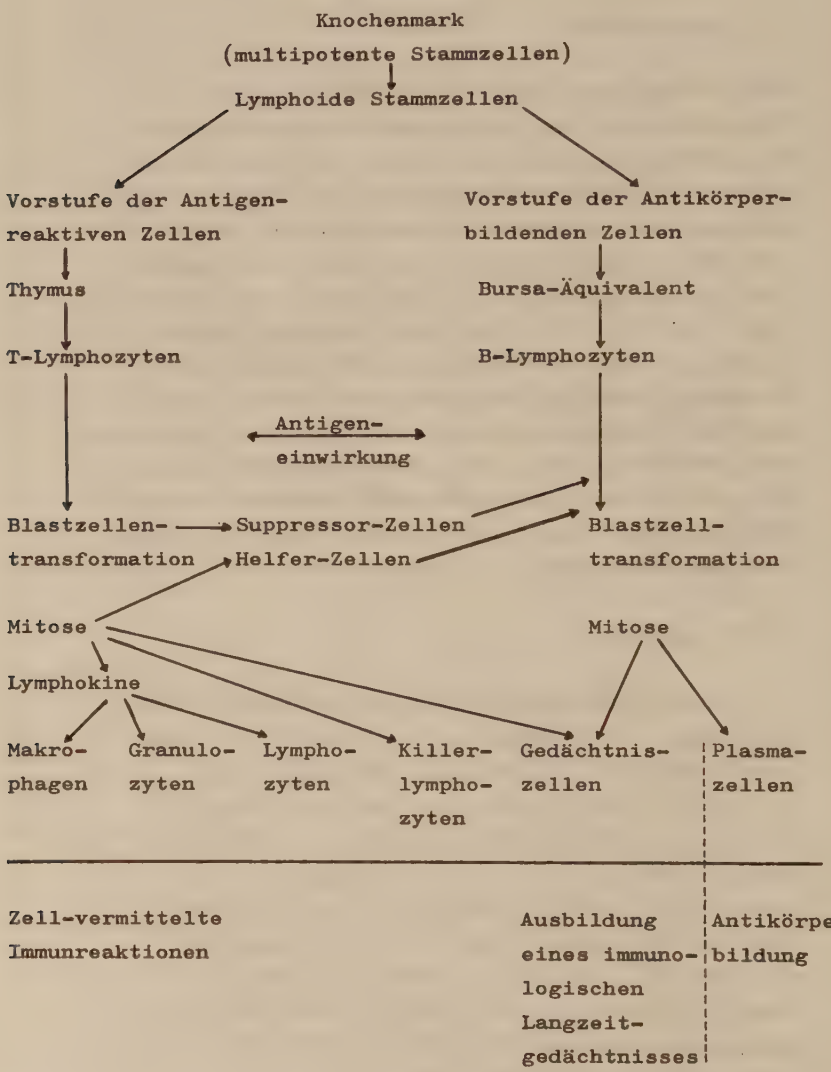
3.1 Allgemeines

Der lebende Organismus verfügt über vielfältige Möglichkeiten einer Abwehr potentiell schädigender Substanzen. Vögel und Säuger besitzen das am höchsten differenzierte Abwehrsystem. Funktionell hat man dabei zu unterscheiden zwischen unspezifischen Abwehrvorgängen (Resistenz) und spezifischen (Immunität). Unter den Begriff der Resistenz fällt die erbliche allgemeine Unempfänglichkeit (= passive Resistenz) und die auf zellulären und humoralen Faktoren, das Interferon-System, sowie anderen Schutzmechanismen beruhende aktive Resistenz. Auf zellulärer Ebene ist der bedeutendste Faktor die Phagocytose; die wichtigsten humoralen Resistenzfaktoren sind Opsonine, Properdin, Lysozym, Komplement und Konglutinin (ROLLE und MAYR, 1978).

3.2 Immunität

Die spezifische Immunität bei Mensch und Tier wird aktiv oder passiv erworben. Die aktive Immunität beruht auf der antigenen und immunisierenden Wirksamkeit der verschiedenen Erreger, ihrer Antigene bzw. ihrer Toxine. Nach dem bisherigen Wissen baut sich die aktive Immunität aus zellulären und humoralen Abwehrmechanismen auf. Die Höhe des Antikörpertiters (humorale Immunität) bestimmt hier also nicht allein den Grad der Immunität. Neben den Antikörpern sind noch andere, gewebliche Schutzmechanismen (zelluläre Immunität) wirksam (ROLLE und MAYR, 1978).

Abb. 1: Schematische Darstellung der zwei immunologischen Systeme (nach BUNDSCHUH und SCHNEEWEISS, 1976)



Voraussetzung für diese spezifischen Immunreaktionen ist zum einen die Existenz von immunkompetenten Zellen, die von multipotenten lymphohämopoetischen Steuerungsorganen differenziert werden (siehe Abb. 1). Es handelt sich dabei um Lymphozyten, die nach GANONG (1974) durch somatische Mutation und/oder durch das Genom codiert an ihrer Oberfläche jeweils eine Art von Rezeptor-Proteinen (Anti-Determinanten) besitzen und imstande sind, bei entsprechendem Kontakt mit dem der Anti-Determinante zugeordneten Immunogen zu reagieren. Hierbei erhalten sie ihre immunologische Spezifität (d.h. Transformation in Immunzellen oder antikörperbildende Plasmazellen), so daß die - je nach Lymphozytenpopulation unterschiedliche - typische Immunantwort zustande kommt. Eine zweite Voraussetzung für das Eintreten einer spezifischen Immunreaktion ist die Anwesenheit einer als Vollantigen oder Immunogen wirkenden körperfremden Substanz. Hierbei handelt es sich um hochmolekulare organische Verbindungen, die einerseits in der Lage sind, im Wirbeltierorganismus eine Antikörperbildung anzuregen, und zum anderen die Fähigkeit haben, mit den gebildeten Antikörpern spezifisch zu reagieren (ROLLE und MAYR, 1978). Derartige Stoffe werden nach GANONG (1974) - bei parenteraler Verabreichung - offenbar wegen des Vorliegens zweier Merkmale als abzuwehren erkannt, nämlich einer besonderen chemischen Gruppierung (antigene Determinante) und besonderer Größe. Antigene Determinanten (Epitope) besitzen nach TIZARD (1981 und 1982) eine Größe von 10 - 15 A (4 - 6 Aminosäuren) und liegen bevorzugt an exponierten oder herausragen-

den Bezirken an der Oberfläche des Moleküls. Die Zahl der Epitope richtet sich nach der Molekülgröße. Identische Epitope können auch an verschiedenen Molekülen vorkommen, so daß Antikörper gegen ein Antigen auch unerwarteterweise mit "fremden" Antigenen "kreuzreagieren" können.

3.2.1 Humorale Immunität

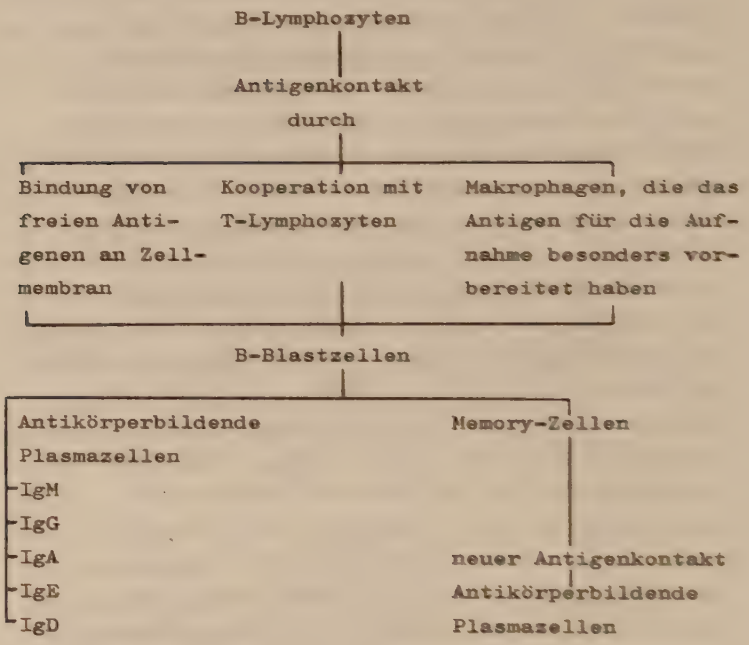
Das humorale Immunsystem beruht auf der in Plasmazellen und deren Vorstufen (s. Abb. 1 und 2) erfolgenden Bildung spezifischer Antikörper als Folge der Wechselwirkung zwischen antigenempfindlichen B-Lymphozyten und spezifischem Antigen. Entsprechend der Kompliziertheit der beteiligten zellulären Mechanismen verläuft die Antikörperbildung in mehreren Phasen (ROLLE und MAYR, 1978):

1. Adaptations- bzw. Präinduktionsphase: Beteiligte Zellen sind kleine Lymphozyten.
2. Induktionsphase: Beteiligte Zellen sind Plasmazellen und deren Vorstufen.
3. Produktionsphase (Bildung von Antikörpern aus freien Aminosäuren): Beteiligte Zellen sind vorwiegend Plasmazellen.

Die B-Lymphozyten können mit Antigen reagieren, weil sie an der Oberfläche über spezifische Rezeptoren verfügen. Bei diesen Rezeptoren handelt es sich um Immunglobulinmoleküle (vorwiegend IgM in monomerer Form), die so an die Zellmembran geheftet sind, daß ihr antigenbindender Teil exponiert ist (TIZARD, 1981 und 1982). Da die Rezeptor-Immunglobuline einer B-Lymphozyten-

zelle alle identisch sind und eine einzige Spezifität besitzen, kann eine B-Lymphozytenzelle nur auf Antigendeterminanten reagieren, für die ihr Oberflächenimmunglobulin spezifisch ist (TIZARD, 1981 und 1982). Die Bindung des Antigens an den Rezeptor der B-Lymphozyten reicht jedoch für die Auslösung einer Immunantwort nicht aus. Voraussetzungen hierfür sind, daß erstens das Antigen von bestimmten, das Zellmembran-Antigen Ia besitzenden Makrophagen an der Oberfläche fixiert und so den B-Lymphozyten präsentiert wird und daß zweitens T-Lymphozyten, die auch als "Helfer-T-Zellen" bezeichnet werden, auf das gleiche Antigen reagieren (s.a. Abb. 2). Die Makrophagen verstärken auch die Reaktion der B-Lymphozyten durch Freisetzung einer als Interleukin 1 bekannten "Helfersubstanz", die die Helfer-T-Zellen aktiviert (TIZARD, 1982). Für die Helferfunktion der T-Zellen ist kein unmittelbarer Kontakt zwischen B- und T-Lymphozyten erforderlich. Es hat sich nämlich gezeigt, daß T-Zellen ebenfalls Helfersubstanzen freisetzen, die für die Reaktion der B-Zellen gegenüber dem Antigen von Wichtigkeit sind. Hierbei handelt es sich um komplexe Proteinverbindungen, die - wie Interleukin 2 - nicht-antigenspezifisch oder aber antigenspezifisch sind (TIZARD, 1982).

Abb. 2: Bildung des humoralen Immunsystemes
(nach ROLLE und MAYR, 1978)



Die von den Plasmazellen sezernierten Antikörper werden - da es Globuline sind - gemeinsam auch als Immunglobuline bezeichnet. Allen Immunglobulinen gemeinsam ist ein bestimmtes Strukturgerüst, das aus vier Ketten besteht - zwei langen schweren (Heavy chains) und zwei kurzen leichten (Light chains) Ketten, die über Disulfidbrücken und nichtkovalente Bindungen zu einem Immunglobulinmolekül verbunden sind (KOWNATZKI, 1976). Weitere Informationen über die Struktur erhält man, wenn man die Wirkung proteolytischer Enzyme auf das Molekül studiert. Papain spaltet - wie in Experimenten an IgG ermittelt wurde - das Molekül z.B. in drei Fragmente von ungefähr gleicher Größe. Zwei dieser Fragmente sind identisch und behalten nach der Spaltung die Fähigkeit zur Antigenbindung bei. Diese Fragmente werden als Fab (Fragment antigen bindung) Fragmente bezeichnet. Das dritte Fragment kann kein Antigen binden, ist aber kristallisierbar und wird Fc (Fragment crystallizable) genannt. Dieses Fragment nimmt allgemeine Funktionen des Antikörpers wahr, wie z.B. Bindung von Komplement und Bindung an Zellen (ROLLE und MAYR, 1978). Pepsin zerstört im Gegensatz zu Papain die Fc Region und läßt die beiden Fab Fragmente miteinander verbunden. Letzteres Fragment wird auch als $F(ab)'_2$ bezeichnet.

Jedes Immunglobulin besteht nach TIZARD (1981 und 1982) aus variablen Regionen (die für die Antigenbindung verantwortlich sind), aus einer Gelenkregion (die dem Molekül eine Flexibilität verleiht) und aus konstanten Regionen (die die biologischen Eigenschaften des Moleküls beher-

bergen). Die variablen Regionen machen dabei ungefähr die Hälfte jeder L- und ein Viertel jeder H-Kette aus, bei dem Rest der Ketten handelt es sich um konstante Regionen.

Bei den Säugern lassen sich fünf verschiedene Hauptklassen der Immunglobuline (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) unterscheiden, die alle auf Unterschiede in den konstanten Teil der H-Kette zurückzuführen und chemisch-physikalisch durch ihr Molekulargewicht sowie ihre Sedimentationskonstante (s.a. Tab. 3) charakterisiert sind (ROLLE und MAYR, 1978). Von den verschiedenen Immunglobulinfraktionen haben die 7 S (IgG) und die 19 S (IgM)-Antikörper immunbiologisch die größte Bedeutung. IgM-Antikörper können nach ROLLE und MAYR (1978) als eine erste, noch nicht endgültige Stufe der humoralen Immunität aufgefaßt werden, während IgG-Antikörper die definitive, belastbare und über längere Zeit andauernde Stufe der humoralen Immunität darstellen. IgG-Antikörper sind das wirksamste Instrument der spezifischen Abwehr gegenüber infektiösen oder toxischen Antigenen und stellen den Hauptteil aller Immunglobuline im Körper. IgG ist aufgrund seiner Zytophilie an der Hypersensibilität vom Soforttyp beteiligt und weist eine starke Affinität zu Makrophagen und Lymphozyten auf (ROLLE und MAYR, 1978). IgM, das fast ausschließlich im Serum vorkommt, fehlt dagegen die Fähigkeit, sich an Zellen zu binden; außerdem besitzt IgM, bei dem es sich um das größte bekannte Antikörpermolekül handelt, eine geringere Avidität als IgG. IgA-Antikörper stellen nach ROLLE und MAYR (1978) nur 10 - 15 % der Serumimmunglobu-

Tabelle 3: Charakteristika der menschlichen Immunglobuline
(nach BENACERRAF und UNANUE, 1982)

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molekulargewicht (Dalton)	150 000	150 000 - 350 000	900 000	180 000	190 000
Sedimentationskoeffizient ($S_{20,w}$)	7	7 (9-15)	19	7	8
ungefährer Kohlenhydratanteil (%)	3	7	12	12	12
Halbwertszeit im Plasma (Tage)	21	6	5	3	2
Plazentadurchgängigkeit	+	-	-	-	-
Aktivierung des klassischen Komplementsystems	+	-	+	-	-
Serumkonzentration (mg per 100 ml)	1 100	250	100	3	0,01

line, machen aber den Hauptanteil der Antikörper aus, die in den Sekreten exokriner Drüsen (z.B. Speichel, Milch) vorkommen. Zwischen dem lokal produzierten IgA und dem Serum-IgA bestehen wesentliche Unterschiede. IgA wird ebenfalls nicht von Zellen gebunden, ist aber stark avid. IgD-Antikörper, die im Serum nur in geringen Konzentrationen vorkommen, findet man auf der Oberfläche von B-Lymphozyten als Antigenrezeptoren (KOWNATZKI, 1976; BENACERRAF und UNANUE, 1982; TIZARD, 1982). IgE-Antikörper kommen ebenfalls in noch geringeren Konzentrationen im Antiserum (Tab. 3) vor; ihre Hauptaufgabe ist nach TIZARD (1981 und 1982) sowie BENACERRAF und UNANUE (1982) die Vermittlung von Überempfindlichkeitsreaktionen des Typs I (Allergien und Anaphylaxien).

Der zeitliche Ablauf der humoralen Immunantwort auf Antigenkontakt erfolgt in mehreren Phasen. Einer etwa zweitägigen bis einwöchigen Latenzphase folgt eine exponentielle Phase mit steilem Anstieg des Antikörpertiters (nach etwa 10 - 14 Tagen), an den sich eine stationäre Phase von Wochen und Monaten anschließt, in der der Antikörpertiter wieder absinkt (KOWNATZKI, 1976; TIZARD, 1981). Bestimmt man die Menge von IgG- und IgM-Antikörpern getrennt, so findet man einen Anstieg der IgM-Antikörper bereits am 2. Tag, während die IgG-Antikörper erst vom 4. Tag an auftreten. Andererseits nehmen IgM-Antikörper rasch wieder ab, während IgG-Antikörper für den Titer der stationären Phase verantwortlich sind (KOWNATZKI, 1976). Eine solche Immunantwort auf einen ersten Antigenkontakt bezeichnet

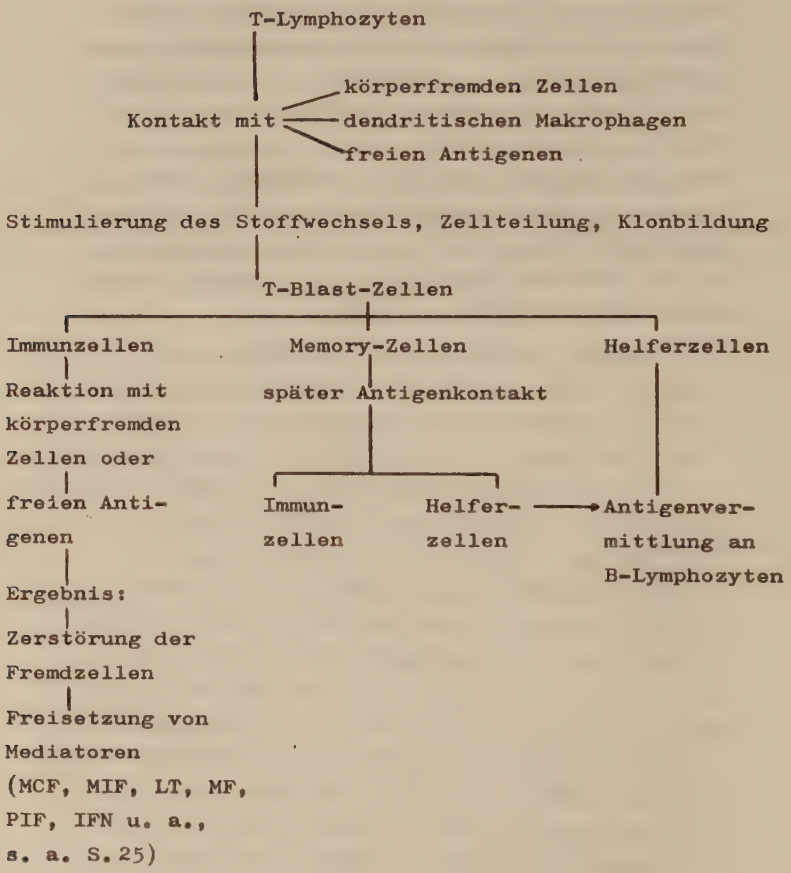
man als Primärreaktion. Injiziert man während der stationären Phase das Antigen ein zweites Mal, so erhält man ein anderes Bild, nämlich die Sekundärreaktion. Der Antikörpertiter steigt rascher und höher, sinkt langsamer ab, und die Antikörper gehören überwiegend der IgG-Klasse an (KOWNATZKI, 1976; ROLLE und MAYR, 1978; TIZARD, 1981).

Noch nach Jahren kann sich das Immunsystem an den ersten Antigenkontakt erinnern und auf eine erneute Begegnung mit dem Antigen mit einer Sekundärreaktion antworten. Man bezeichnet dieses Phänomen als immunologisches Gedächtnis oder Booster-Phänomen. Die funktionelle Grundlage des Booster-Effekts beruht auf der Bildung von sog. Memory-Zellen um kleine Lymphozyten, die bei erneutem Kontakt mit dem Antigen schnell proliferieren (ROLLE und MAYR, 1978).

3.2.2 Zellgebundene Immunität

Die zellvermittelten Immunreaktionen werden von T-Lymphozyten getragen (s. Abb. 3).

Abb. 3: Mechanismen der zellulären Immunität (nach ROLLE und MAYR, 1978)



T-Lymphozyten erhalten nach ROLLE und MAYR (1978) durch Differenzierung im Thymus ihre Immunkompetenz. Die Basis bilden immunkompetente Zellen, die von multipotenten lymphohämopoetischen Zellen abstammen (s. Abb. 1). Die aus den immunkompetenten Zellen entstandenen T-Lymphozyten werden in die Peripherie ausgeschleust und besiedeln dort die peripheren Immunitätsorgane (sekundäre Lymphorgane),in den Lymphknoten die marknahen, tiefen Rindenregionen, in der Milz Gebiete um die Arteriolen. Offensichtlich handelt es sich bei den T-Lymphozyten um eine weitaus heterogenere Population als bei B-Lymphozyten. Aufgrund der Beobachtung an thymektomierten Tieren werden die T-Lymphozyten in zwei Gruppen unterteilt (RAFF und CANTOR, 1971): T-Zellen, die "frisch" vom Thymus abstammen, sich vor allem in der Milz befinden und kurzlebig sind, werden als T1-Zellen bezeichnet; die zweite T2-Zellen benannte Gruppe sind langlebigere Zellen, die in den Lymphknoten und im peripheren Blut vorherrschen. Nach älteren Angaben (KAPPLER und MARRAK, 1975; ARANEO, MARRAK und KAPPLER, 1977) weisen T1-Zellen Suppressor-Zellaktivität und T2-Zellen sowohl Suppressor- als auch Helfer-Zellaktivität auf; neueren Angaben (TIZARD, 1981 und 1982) zufolge können jedoch T1-Zellen sowohl als Helferzellen als auch als Suppressorzellen wirken und besitzen wenig direkte cytotoxische Aktivität, während T2-Zellen zur direkten toxischen Wirkung befähigt sind. Es ist derzeit noch nicht klar, ob T1-Zellen die Vorläufer von T2-Zellen sind oder ob beide Zellpopulationen gleichzeitig im Thymus entstehen (TIZARD, 1982).

T-Lymphozyten reagieren nach TIZARD (1981) auf Antigenkontakt mittels Zellteilung und schließlich durch

Bildung einer Population von Effektorzellen (Immunzellen) und Memory-Zellen. Nach ROLLE und MAYR (1978) entsteht eine weitere Antigen-sensibilisierte T-Zellpopulation (s. Abb. 3), die bei der Antikörperproduktion der B-Zellen mitwirkt, indem die auch als Helferzellen bezeichneten Zellen im Antigenerkennungsstadium mit den B-Zellen kooperieren. Die Reaktion zwischen T-Zellen und Antigen läuft - ähnlich wie jene bei den B-Lymphozyten (s. Seite 15) - nur in Anwesenheit der von Makrophagen und Helfer-T-Zellen freigesetzten Interleukine ab (TIZARD, 1982).
T-Immunzellen oder Effektorzellen sind nach TIZARD (1981) etwas größer als nicht stimulierte Lymphozyten und ihr Protoplasma ist pyroninophil, was auf die Fähigkeit zur Proteinbildung hinweist. Die Funktion der T-Immunzellen besteht nach ROLLE und MAYR (1978) zum einem in der Zerstörung von körperfremden oder körpereigenen Zellen, die fremde Antigenkomponenten an ihrer Oberfläche tragen (direkte Zytotoxität durch Killerzellen) und zum andern in der Freisetzung von nichtantigenspezifischen Mediatoren (Lymphokine). Desweiteren können Effektorzellen antigenspezifische Faktoren, die keine Immunglobuline sind und über eine starke biologische Aktivität verfügen, die sog. Transferfaktoren, bilden (ROLLE und MAYR, 1978; TIZARD, 1981 und 1982).

Lymphokine sind nach TIZARD (1981 und 1982) biologisch aktive Proteine mit einem Molekulargewicht zwischen 25 000 und 75 000 Daltons, die kein Antigen binden. Sie wirken auf viele Zellpopulationen, sowohl lymphoide als auch nichtlymphoide Zellen, in denen sie funktionelle Veränderungen hervorrufen mit dem Ziel, die zellulären Aktivitäten zu kontrollieren (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Einige nicht-antigenspezifische Lymphokine, die von T-Zellen in vitro auf einen antigenen Reiz gebildet werden (nach TIZARD, 1982)

Faktorart	Bezeichnung	Wirkung
Faktoren, die Makrophagen beeinflussen:	Migration inhibitor factor (MIF)	Hemmung der Wanderung von Makrophagen
	Macrophage aggregating factor (MAF)	Makrophagen-verklumpung
	Macrophage disappearing factor (MDF)	Anheftung von Peritonealmakrophagen an die Serosa
	Macrophage chemotactic factor (MCF)	Anziehung von Makrophagen
	Specific macrophage-arming factor (SMAF)	Stimulierung der cytotoxischen Aktivität von Makrophagen
	Macrophage stimulating factor (MSF)	Stimulierung der Makrophagen-migration
Chemotaktische Faktoren für:	Neutrophile Eosinophile Basophile	

Cytotoxische und wachstumshemmende Faktoren:	Lymphotoxins (LT)	Zerstörung von Zielzellen
	Inhibitor of DNA synthesis (IDS)	Hemmung der Teilung von Zielzellen
	Proliferation inhibiting factor (PIF)	Hemmung der Proliferation von Zielzellen
	Suppressor factors	Suppression der Immunreaktion
Wachstumsstimulierende Faktoren:	Mitogenic factor (MF)	Stimulation der Lymphocyten-Teilung
	Lymphocyte activating factor (LAF) = Interleukin 1 (IL 1)[x]	Stimulation der Lymphocytenantwort auf Antigen
	Interleukin 2 (IL 2)	Erforderlich für die T-Helferzell-Aktivität
	Helper factors	Vermittlung der T-Helferzell-Aktivität
	Interferon (IFN)	Unterstützung der Immunreaktion

x) nach WATSON und MOCHIZUKI (1980)

Dasjenige Lymphokin, das als erstes entdeckt (BLOOM und BENNETT, 1966; DAVID, 1966) und dann am intensivsten studiert wurde ist MIF, der möglicherweise mit MDF identisch ist (TIZARD, 1981). In der Folgezeit erschienen dann Publikationen über immer neue Lymphokine, so von DAVID et al. (1964), DAVID, LAWRENCE und THOMAS (1964), BLOOM und BENNETT (1966) über MAF, von WARD, REMOLD und DAVID (1969 und 1970) über MCF, von KOLB und GRANGER (1968) über LT, von SMITH, BAUSHER und ADLER (1970) über IDS, von COOPERBAND und GREEN (1971) über PIF, von DUMONDE, HOWSON und WOLFSTENCROFT (1968), DUMONDE et al. (1969), MAINI et al. (1969), VALENTINE und LAWRENCE (1969) über MF, von GERY und HANDSCHUHMACHER (1974) über LAF (IL 1), von ISAACS und LINDEMANN (1957), GREEN et al. (1970), FRIEDMANN (1977), GRESSER (1977) über IFN, von CHEN und DISABATO (1976), HENRIKSEN (1980), MOCHIZUKI (1980), WATSON und MOCHIZUKI (1980) über TSF (thymocyte stimulating factor = IL 2), von HORTON et al. (1972) über OAF (osteoclast activating factor), von DUMONDE et al. (1969) über SRF (skin reactive factor).
Einzelheiten zur Biochemie und biologischen Aktivität der Lymphokine finden sich u. a. in dem Buch von HADDEN und STEWART (1981).

Viele der auf das Verhalten von Lymphozyten einwirkenden Lymphokine stimulieren die DNS-Synthese, wobei ihre Wirkung wahrscheinlich über eine Veränderung der relativen Konzentration von zyklischem Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) und zyklischem Guanosin-3',5'-monophosphat (cGMP) vor sich geht (s. a. Tabelle 5). Zyklische AMP hemmt bei immunologischen Vorgängen im allgemeinen die zellulären Aktivitäten; der Effekt wird jedoch moduliert durch das Verhältnis zyklischer AMP : zyklischer GMP (BOURNE, LICHTENSTEIN und MELMON,

1972; WATSON, EPSTEIN und COHN, 1973; BOURNE et al., 1974).

Tabelle 5: Die Bedeutung von zyklischer AMP bei einigen immunologischen Vorgängen (nach TIZARD, 1981)

Zelle	Reiz, der eine Erhöhung des Spiegels zyklischer AMP bewirkt	Die Auswirkungen eines erhöhten Spiegels zyklischer AMP
Lymphozyt	Antikörper Immunkomplexe Suppressorzellen Prostaglandine	Hemmung der antigenstimulierten Differenzierung und Teilung
Makrophage	Aufgenommene Bakterien	Hemmung der Lysosom-Phagosom-Fusion
Mastzellen	E-Prostaglandine Histamine	Hemmung der antigeninduzierten Histaminausschüttung

Es kann sein, daß Suppressor-T-Zellen mittels des Enzyms Adenylcyclase den intrazellulären Spiegel von cAMP anheben und damit die zellulären Aktivitäten hemmen, während Helferzellen im Gegensatz dazu den cAMP-Spiegel senken und so die zellulären Aktivitäten steigern.

Bei dem Transfer-Faktor (LAWRENCE, 1954 und 1960) handelt es sich um kein Immunglobulin oder Teil eines Immunglobulins. Mit einer einzigen Injektion dieses Transfer-Faktors kann jedoch eine spezifische zellvermittelte Reaktivität auf einen normalen Empfänger übertragen werden; die Wirkung kann in einzelnen Fällen bis zu einem Jahr anhalten. Der präzise Wirkungsmechanismus ist jedoch bisher noch nicht bekannt (TIZARD, 1982).

Die zellvermittelte Zytotoxizität besteht darin, daß einige sensibilisierte T-Lymphozyten die Fähigkeit besitzen, sich an allogene Zellen anzuheften und diese dann zu zerstören. Hierbei scheint i.d.R. ein enger Kontakt zwischen Effektorzelle und Zielzelle zustande zu kommen, doch ist der genaue Mechanismus der Zytotoxizität noch unbekannt. Es wird allerdings vermutet, daß die Zielzelle durch von den T-Lymphozyten ausgeschiedene zytolytische Lymphokine oder Lymphotoxine zerstört wird (TIZARD, 1982).

Bei einem Antigen, das bevorzugt zelluläre Immunität hervorruft, beginnen sich die Lymphozyten nach 1 - 3 Tagen gegen dieses Antigen zu sensibilisieren; nach etwa 8 - 14 Tagen erreicht die Sensibilisierung ihren Höhepunkt (RESCH, 1976). Klinisch kann sich die zelluläre Immunität z.B. durch allergische Hautreaktionen vom verzögerten Typ (delayed hypersensitivity, Allergie vom Spättyp) äußern (ROLLE und MAYR, 1978).

4. Einfluß von SE auf die humorale Immunantwort[x)]

Als Proteine sind SE erwartungsgemäß in der Lage, in lebenden Organismen die Bildung spezifischer Antikörper anzuregen. Die ersten, auch wissenschaftlich abgesicherten Angaben zur SE-induzierten Bildung von Antikörpern im lebenden Organismus stammen von SURGALLA, BERGDOLL und DACK (1954). Diesen Autoren gelang es durch Zugabe von ca. 6 ml eines Antiserums von Kaninchen, denen zuvor ungereinigtes SE injiziert worden war, 1 mg weitgehend gereinigtes SE so stark zu neutralisieren, daß die Verfütterung dieses Gemisches an Affen - im Gegensatz zur Kontrolle mit Serum nicht-immunisierter Kaninchen - kein positives Ergebnis bewirkte. Etwas später konnten die gleichen Autoren (BERGDOLL, SURGALLA und DACK, 1959) dann einen spezifischen präzipitierenden Antikörper (Ak) mit SE-neutralisierenden Eigenschaften identifizieren. Bei diesen Untersuchungen wurde auch die zuvor geäußerte Vermutung (SURGALLA, BERGDOLL und DACK, 1953) bestätigt, daß es verschiedene immunologische SE-Typen gibt.

Die Bildung von SE-Ak erfolgt aufgrund eines natürlichen oder durch eine Immunisierung bedingten künstlichen Kontaktes des Organismus mit SE. Im Blutserum können außer diesen aktiv erworbenen Ak auch passiv erworbene Ak (z. B. infolge einer passiven Schutzimpfung) vorhanden sein.

x) Dieser Abschnitt wie auch die dazugehörigen Unterabschnitte wurden teilweise in Anlehnung an eine unveröffentlichte Literaturstudie von TERPLAN und ZAADHOF (1981) abgefaßt.

4.1 Natürlich erworbene Antikörper

Über das Vorkommen natürlich erworbener SE-Ak im Blutserum vom Menschen berichteten erstmals FELSENFELD und NASUNIYA (1964). Aus diesen Erhebungen geht hervor, daß in Thailand einerseits die Einheimischen häufiger (97 %) Ak gegen SE aufwiesen als Besucher aus dem Ausland (34 %) und andererseits bei zuvor an Staphylokokken-Infektionen bzw. -Intoxikationen erkrankten Personen stets SE-Antikörper nachweisbar waren. Diese unterschiedliche Häufigkeit wurde in Erhebungen, bei denen kein ungereinigtes SE, sondern gereinigtes SEB als Antigen diente, an gesunden Personen aus Amerika bzw. Südostasien bestätigt (Mc GANN, ROLLINS und MASON, 1971). Demgegenüber waren später nur bei 43 % von 1124 Taiwanesen Antikörper gegen SEA, SEB, SEC_1 bzw. SEE registriert worden (TSAI und FU, 1976), vermutlich bedingt durch die zu diesem Zeitpunkt bereits umfangreichen hygienischen Maßnahmen gegenüber einer unkontrollierten Verbreitung der Staphylokokken. Die umfangreichsten Untersuchungen zum Vorkommen von Ak gegen SE beim Menschen stammen zweifellos von JOZEFCZYK, der anfänglich (JOZEFCZYK, 1973) nur Antikörper gegen SEA und SEB berücksichtigte, danach (JOZEFCZYK, 1974 und 1976) aber auch jene gegen SEC_1 (Tabelle 6). Aus dem häufigeren Auftreten von SE-Ak bei Personen mit Wundinfektionen bzw. eitrigen Hautverletzungen schloß JOZEFCZYK, daß die Haut der bevorzugte Sitz für die Ak-Synthese durch parenteral freigesetzte SE ist. Einer weiteren Untersuchung (JOZEFCZYK et al., 1980) kann entnommen werden, daß mit der labormäßigen Gewinnung oder Reinigung von SE beschäftigte Personen erheblich öfter Ak aufwiesen (84,6 % von 13 Personen) als das sonstige Laborpersonal (22,7 % von 22 Personen).

Tabelle 6: Vorkommen von präzipitierenden Antikörpern gegenüber SEA, SEB bzw. SEC_1 in Blutsera gesunder und erkrankter Personen (nach JOZEFCZYK, 1974)

Personengruppe	Anzahl		
	untersuchte Personen	Personen mit Antikörper	Personen ohne Antikörper
Gesunde	300	234	66 (22 %)
Erkrankte			
-Septikämie			
Infektionen der Luftwege	83	56	27 (32,5 %)
-eitrige Hautverletzungen	147	74	73 (49,5 %)
-postoperative Wundinfektionen	73	24	49 (67,1 %)

Auch wenn bisher noch kein eindeutiger Beweis vorhanden ist, daß der Mensch nach dem Abklingen einer Staphylokokken-Intoxikation Ak gegenüber dem entsprechenden SE-Typ entwickelt (JOZEFCYK et al., 1980), so ist es doch als gesichert anzusehen, daß im An-

schluß an Staphylokokken-Infektionen bzw. nach längerem regelmäßigen Kontakt mit SE (Labor) entsprechende Ak im Blutserum des Betroffenen vorhanden sind. Hierfür spricht auch, daß Kinder unter fünf Jahren selten SE-Antikörper haben (BENNETT, DORSEY und AMOS, 1971). Allgemein fällt auf, daß es sich vorwiegend um Antikörper gegen SEB und SEC_1 handelt, während SEA-Antikörper nur vergleichsweise selten registriert wurden (JOZEFCZYK, 1974 und 1976; TSAI und FU, 1976; JOZEFCZYK et al., 1980). Dies ist möglicherweise dadurch bedingt, daß SEA weniger antigen wirksam ist als die anderen SE-Typen.

Der diesen Antikörpern in vivo zugeschriebene, allerdings nicht sehr stark ausgeprägte Schutz gegenüber SE-bedingten Erkrankungen dürfte darauf zurückzuführen sein, daß in den Blutkreislauf gelangte SE eine Bindung mit spezifischen Ak eingehen (RAPOPORT et al., 1965; HODOVAL, RAPOPORT und BEISEL, 1966; RAPOPORT et al., 1966; RAPOPORT, HODOVAL und BEISEL, 1967; NORMANN, 1973) und somit ihre toxische Wirkung nicht mehr ausüben können. Hierauf ist es möglicherweise zurückzuführen, daß die natürlich erworbene antitoxische Immunität gegenüber intravenös injizierten SE zwar oft einen brauchbaren, gegenüber oral verabreichten und - wenn überhaupt - erst verzögert in den Kreislauf gelangenden SE i.d.R. aber nur einen mäßigen Schutz bietet (Mc GANN, ROLLINS und MASON, 1971; DANGERFIELD, 1973). In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß nach BERGDOLL (1966) die Untersuchung des Blutserums auf präzipitierende Antikörper keinen gesicherten Rückschluß auf die zu erwartende Reaktion bei oraler Aufnahme von SE erlaubt, da

einerseits Affen mit derartigen Ak gegenüber 1 mg SEB reagierten, andererseits Affen ohne diese Ak aber selbst bei 5 - 10 mg SEB nicht erkrankten. Diese Ergebnisse veranlaßten BERGDOLL zur Vermutung, daß für die "Resistenz" gegenüber oraler SE-Verabreichung auch andere Mechanismen verantwortlich sind. Im übrigen konnten MEYER, RHODE und KORTE (1978) weder bei oraler noch bei intramuskulärer SEB-Gabe eine Parallelität zwischen Immunitätsentwicklung und Auftreten präzipitierender Ak erkennen.

4.2 Künstlich erworbene Antikörper

Durch Immunisierung mit Enterotoxinen oder Enterotoxoiden kann eine Produktion von Antikörpern künstlich induziert werden. Diese aktive Immunisierung wird fast ausschließlich zur Gewinnung von Ak für diagnostische Zwecke durchgeführt, während die Immunisierung zum Schutz vor durch SE bedingte Erkrankungen nach BERGDOLL (1970) ohne Bedeutung ist.

4.2.1 Aktive Immunisierung zur Gewinnung von Antikörpern für diagnostische Zwecke

Obwohl bisher verschiedene Tierarten - z. B. Affen, Ziegen oder Großtiere (z. B. SURGALLA, BERGDOLL und DACK, 1952; COLLINS, METZGER und JOHNSON, 1972; COLLINS et al., 1973; SCHEUBER, 1977; SCHEUBER et al., 1978) - für die Gewinnung von SE-Ak auch in größerem Rahmen eingesetzt wurden, bleibt das Kaninchen weiterhin das Tier der Wahl (BERGDOLL, 1977). Es sind für diesen Zweck eine Vielzahl von Immunisierungs-

schemata entwickelt worden, doch existiert offensichtlich kein standardisiertes Verfahren zur Gewinnung quantitativ und qualitativ hochwertiger SE-Ak (SCHEUBER, 1977). Im allgemeinen werden teilgereinigte oder reine SE bzw. hieraus hergestellte Enterotoxoide mehrmals injiziert. Dabei werden unterschiedliche Injektionsdosen, Applikationswege, Zeitabstände zwischen einzelnen Injektionen bzw. Häufigkeiten der Injektionen gewählt. In Tabelle 7 sind einige der Immunisierungsvorschläge für SEB wiedergegeben.

Für die anderen SE-Typen bestehen z. T. ähnliche, z. T. aber auch stark abweichende Impfprogramme (CASMAN, 1960; CASMAN und BENNETT, 1964; READ et al., 1965; KATO et al., 1966; MC COY und FABER, 1966; CASMAN et al., 1967; HILKER et al., 1968; GENIGEORGIS et al., 1971; LANGNER und SINELL, 1975 und 1976; ROBERN, STAVRIC und DICKIE, 1975 a; SOUREK, 1976; ORTH, 1977; CHANG und BERGDOLL, 1979; RICHTER und KARSCH, 1980; BERGDOLL et al., 1981; u. a.). BERGDOLL et al. (1981) haben z. B. bereits acht Wochen nach der ersten subcutanen Verabreichung von SEF (1 µg) Antikörper gegen SEF gewonnen und bei insgesamt fünf, sich über 28 Tage erstreckenden, Impfungen 64 µg SEF eingesetzt.

Vergleiche von Immunisierungsverfahren im Hinblick auf die Eignung zur Gewinnung von Ak für diagnostische Zwecke sind bisher offensichtlich kaum vorgenommen worden. Entsprechende Untersuchungen von EINÖDER (1979) und MASCHEFSKY (1981) lassen aber die Aussage zu, daß die aerogene Immunisierung erheblich größere Antigenmengen erfordert als die parenterale. Dies ist vor allem darauf zurückzu-

Tabelle 7: Verschiedene Programme zur Immunisierung von Kaninchen mit SEB

Erste Dosis (/ug)	Gesamtdosis (/ug)	Anzahl der Applikationen	Zeitraum von erster Injektion bis Blutentnahme (Wochen)	Applikationsweg	Autor(en)
50	30000	?	12	i.m.	HALL, ANGELOTTI und LEWIS (1963)
37,6[x]	19500[x]	?	24	s.c.	SILVERMAN (1963)
1	8658[xxx]	9	14	i.c.,s.c.,i.v.	CASMAN und BENNETT (1964)
50[x]	13300[x]	6	14	i.m.	BERGDOLL, BORJA und AVENA (1965)[o]
10	3530	6	9	i.m.	BERGDOLL (1968)
5[x]	2230[x]	6	11	i.m.	SINELL, UNTERMANN und BAUMGART (1969)
0,1[x]	3314[x]	9	?	s.c.	HOLBROOK und BAIRD-PARKER (1975)
5[x]	3255[x]	6	11	i.m.	BERGDOLL (1977)
8	136	5	2	i.v.	BRADSTREET et al. (1977)
20[x]	750[xx]	10	18	s.c.,i.v.	EINÖDER (1979)
100	14500	28	16	aerogen	
1[x]	565[x]	8	11	s.c.	BERGDOLL (1980)
5[x]	2230[x]	6	11	i.m.	RICHTER und KARSCH (1980)

x) mit FREUND' schem Adjuvans

xx) z. T. mit FREUND' schem Adjuvans

xxx) z. T. mit Aluminiumphosphat

o) ursprünglich für SEC

führen, daß nur ein geringer Anteil des eingesetzten nativen SE tatsächlich inhaliert wird und immunogen wirksam werden kann. Eine Gegenüberstellung verschiedener, hinsichtlich Immunogen (erste Injektion: SEB mit FREUND'schem Adjuvans, letzte Injektion: SEB ohne Adjuvans) und Applikationsweg (subcutan) aber übereinstimmender Impfprogramme von SHINAGAWA et al. (1974) deutet außerdem darauf hin, daß die nur zweimalige Injektion von insgesamt 20 µg SEB eine vergleichbar gute Ak-Bildung erbringt wie die elfmalige von 2136 µg (siehe Tabelle 8). Darüberhinaus ist diesem allerdings nur an insgesamt acht Kaninchen durchgeführten Vergleich zu entnehmen, daß die Antikörperbildung bei hoher erster Injektionsdosis (300 bzw. 100 µg) relativ schlecht ist. Die gute Eignung der von SHINAGAWA et al. (1974) vorgeschlagenen Methodik konnte allerdings von BERGDOLL (1977) nicht bestätigt werden. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß von Tier zu Tier ganz erhebliche Unterschiede im Ak-Bildungsvermögen vorliegen können (BERGDOLL, 1977; RICHTER und KARSCH, 1980). Es empfiehlt sich daher, nach der zweiten bis dritten (RICHTER und KARSCH, 1980) bzw. dritten bis vierten (BERGDOLL, 1977) SE-Injektion eine Probepunktion und Antikörperbestimmung durchzuführen. Falls dann keine Antikörper gefunden werden, sollte von einer weiteren Immunisierung der Tiere abgesehen werden.

Da SE (JOZEFCZYK et al., 1980; RICHTER und KARSCH, 1980), insbesondere SEA, schwache Immunogene sind und eine relativ hohe Toxizität aufweisen, wird die Immunisierung i.d.R. (siehe auch Tabelle 7) mit niedrigen Dosen begonnen (RICHTER und KARSCH, 1980). Selbst bei niedrigen Dosen kommt es i.a. - ähnlich wie bei den späteren höher dosierten

Tabelle 8: Einfluß verschiedener Immunisierungsverfahren auf die Entwicklung von SEB-Antikörpern bei Kaninchen (nach SHINAGAWA et al., 1974)

Methode nach	SEB-Menge (/ug)		Anzahl der Applikationen	Zeitaufwand (Wochen)	Antikörper-Titer			
					5 Wochen		12 Wochen	
	Erste Dosis	Gesamt-dosis			PHA[xxx] (x 10^{-4})	AGP[xxxx]	PHA[xxx] (x 10^{-4})	AGP[xxxx]
CASMAN et al. (1967)	0,4[x]	2136[xx]	11	11	2-4	4	256-512	256
GENIGEORGIS, SAKAGUCHI und RIEMANN (1973)	0,25[x]	208[xx]	6	10	2	2	256	128
SAKAGUCHI und SAKAGUCHI (1973)	100[x]	400[xx]	4	8	4-8	2	8-16	16
SAKAGUCHI und SAKAGUCHI (1973)	300[x]	600[xx]	2	7	4-16	n.d.	16-32	n.d.
SAKAGUCHI und SAKAGUCHI (1973)	10[x]	20[xx]	2	6	16	16	256	128

[x] mit FREUND' schem Adjuvans
[xx] z. T. mit FREUND' schem Adjuvans
[xxx] passive Hämagglutination
[xxxx] Agar-Gel-Präzipitation
n.d. = nicht durchgeführt

Injektionen - zu vorübergehenden geringen Gewichtsverlusten, nach BERGDOLL (1977) ca. 100 - 150 g pro Kaninchen. Bei hohen Anfangsdosen sind wiederholt Todesfälle beobachtet worden. Um die immunogene Wirkung der SE zu steigern, werden sie häufig zusammen mit einem Adjuvans appliziert (RICHTER und KARSCH, 1980). Adjuvantien können auf verschiedene Weise wirken. Eine Möglichkeit ist die Beeinflussung der Aufarbeitung des Antigens im Körper in dem Sinne, daß das Antigen den antigenempfindlichen Zellen in einer wirksameren Form präsentiert wird; wird Antigen z.B. mit einem unlöslichen Stoff vermischt, dann kommt es zu einer Depotbildung im Organismus mit protrahierter Abgabe des Antigens aus dem Depot (TIZARD, 1981). Solche depotbildenden Adjuvantien sind Aluminiumphosphat, Aluminiumhydroxid und Alaun, die u.a. von CASMAN (1960), CASMAN und BENNETT (1964) sowie BERGDOLL (1966) eingesetzt wurden. Nach Angaben von TIZARD (1982) kommt es an der Injektionsstelle zur Bildung eines Makrophagen-reichen Granuloms, aus dem das Antigen nur langsam abgegeben wird. Eine alternative Möglichkeit der Depotbildung ist die Inkorporation von Antigen in eine Wasser-in-Öl Emulsion. Das Öl stimuliert eine lokale Entzündung und die Bildung eines granulomatösen Gewebes um das Inokulum, während das Antigen langsam aus der wäßrigen Phase der Emulsion freigesetzt wird (TIZARD, 1982). Ein besonders potentes derartiges Adjuvans ist das FREUND'sche komplette Adjuvans, das tote Mykobakterien enthält. Dieses Adjuvans, das sehr häufig bei der Applikation von SE zur Immunisierung von Kaninchen zum Einsatz kommt (s.a. Tabelle 7), wird am besten subkutan oder intradermal mit relativ kleinen Antigenmengen verabreicht (TIZARD, 1982). Die Wirkung des FREUND'schen Adjuvans beruht darauf, daß die T-Zellen-Funktion und die Makrophagen-

Funktion gesteigert wird (BENACERRAF und UNANUE, 1982; TIZARD, 1982).

Bekanntermaßen kann die pathogene Wirkung von Toxinen i.a. durch Lagerung oder durch Behandlung mit bestimmten Chemikalien (Jod, Ascorbinsäure, Formalin usw.) aufgehoben werden, ohne daß dabei gleichzeitig die antigene Wirkung des Toxins verlorengeht (Toxoide oder Anatoxine). Entsprechende Experimente wurden auch zur Herstellung von Staphylokokken-Enterotoxoid-Impfstoffen durchgeführt. Orientierende Versuche ergaben aber, daß anders als bei sonstigen Exotoxinen nur Formaldehyd, nicht aber Ascorbinsäure, Kaliumrhodanid oder Natriumricinoleat zur Herstellung von Enterotoxoiden geeignet sind (BERGDOLL, 1966). Nachdem zuvor Formaldehyd empirisch eingesetzt worden war (MINETT, 1938; THATCHER und MATHESON, 1955; BERGDOLL, SURGALLA und DACK, 1959) prüfte BERGDOLL (1966) erstmals die Bedingungen für eine optimale Enterotoxoidproduktion bei einer Formaldehydkonzentration von 0,7 % (pH-Wert im Bereich von pH 4 bis pH 9), Bebrütungstemperatur (30° C bis 50° C) und -zeit (1 Stunde bis 4 Wochen). Er kam dabei zu den in Tabelle 9 wiedergegebenen Resultaten und wählte für spätere Versuche (mit Rhesusaffen, s. Seite 51) die dreiwöchige Inkubation bei 37° C und pH 8, da bei der 24-stündigen Bebrütung bei 50° C das SE stärker denaturiert wurde. HALLANDER (1966), SILVERMAN, ESPESETH und SCHANTZ (1969) sowie RICHTER und KARSCH (1980) wählten etwas andere Bedingungen für die Herstellung von Enterotoxoiden zur Immunisierung von Kaninchen (Tab. 10).

Tabelle 9: Einfluß einer einmaligen, subkutanen Verabreichung von Enterotoxin B bzw. Enterotoxoid B auf das Körpergewicht von Kaninchen (nach BERGDOLL, 1966)

Behandlung des SEB	Injizierte Menge (/ug)	Körpergewicht (24-48 Std. p.i.)
keine	31,25	Verlust
0,7 % Formalin, pH 6 (3 Wochen bei 37° C)	62,5	Verlust
0,7 % Formalin, pH 8 (3 Wochen bei 37° C)	125 500	unverändert Verlust
0,7 % Formalin, pH 8 (24 Stunden bei 50° C)	125 500	unverändert Verlust

Tabelle 10: Geeignete Verfahren zur Herstellung von Enterotoxoid B und Immunisierungsschemata für Kaninchen

Formalinkonzentration (%)	Inkubation in Tagen (bei ° C)	Applikationsweg	Applikationshäufigkeit (Gesamtdosis)	Autor(en)
0,7 % (pH 8)	21 (37° C)	i.m.	2 x (?)	BERGDOLL (1966)
0,7 % (pH 8)	1 (50° C)	i.m.	2 x (?)	BERGDOLL (1966)
0,2 % (pH ?)	3 (37° C)	i.m.	4 x (?)	HALLANDER (1966)
0,3 % (pH 8)	21 (37° C)	s.c.	5 x (2,35 mg)	SILVERMAN, ESPESETH und SCHANTZ (1969)
0,8 % (pH 8)	18 (37° C)	s.c.	5 x (6 mg)	RICHTER und KARSCH (1980)

Die Ansichten darüber, ob mit Enterotoxoiden höhere Ak-Titer bei Kaninchen zu erzielen sind als mit Enterotoxinen, gehen auseinander. Während SILVERMAN, ESPESETH und SCHANTZ (1969) dies bei jeweils gleicher Dosierung

von 2,35 mg Enterotoxin B bzw. Enterotoxoid B (1. Woche: 100 /ug; 3.,5. und 7. Woche: jeweils 500 /ug; 14. Woche: 750 /ug) bejahen (s. Tabelle 11), konnten RICHTER und KARSCH (1980) trotz höherer Enterotoxoid B-Dosis (6 mg gegenüber 2230 /ug Enterotoxin B) keine Überlegenheit feststellen. Dies kann zwar dadurch mitbedingt sein, daß RICHTER und KARSCH (1980) unterschiedliche Zeitabstände für die Injektion mit Enterotoxin bzw. Enterotoxoid wählten, doch sind auch nach Angaben von BERGDOLL (1970) die durch Immunisierung mit Enterotoxoiden gewonnenen Seren nicht so hochtitrig wie jene mit Enterotoxinen.

Hinsichtlich der Herstellung von Enterotoxoiden ist noch von praktischem Interesse, daß nach Untersuchungen von WARREN, SPERO und METZGER (1973) die Ak-produzierende Wirkung eines bei pH 9,5 hergestellten monomeren Enterotoxoids B deutlich schlechter war als jene der bei pH 7,5 bzw. 5,0 gewonnenen polymeren Enterotoxoide. Die Unterschiede zwischen pH 7,5- und pH 5,0-Enterotoxoid wurden auf unterschiedliche Molekülgröße und differierende Polymerisation im sauren bzw. neutralen pH-Bereich zurückgeführt (WARREN, SPERO und METZGER, 1974) und in ähnlicher Weise auch bei SEA und SEC_1 registriert (WARREN, LEATHERMAN und METZGER, 1975). Bei beiden SEA-Toxoiden war die Antikörperbildung allerdings deutlich schwächer ausgeprägt als bei den vergleichbaren SEB- bzw. SEC_1-Toxoiden.

Im übrigen konnte auch MASCHEFSKY (1981) in Immunisierungsversuchen an Kaninchen bessere immunogene Eigenschaften bei mit Dimethylsuberimidat vernetztem und in seiner Toxizidät deutlich eingeschränktem SEB als bei unpolymerisiertem SEB feststellen.

Tabelle 11: Antikörpertiter von Antienterotoxin B bzw. Antienterotoxoid B Sera (nach SILVERMAN, ESPESETH und SCHANTZ, 1969)

Serum Nr.	Zeit[x] (Wochen)	Häm-agglutination[xx]	Immuno-diffusion[xxx]
Antitoxin			
66	2	1,280	
	10	4,000	
	21	$6,4 \times 10^6$	10
69	2	> 640	
	10	8,000	
	21	$3,2 \times 10^6$	20
70	2	> 640	
	10	4,000	
	21	$6,4 \times 10^6$	40
Antitoxoid			
61	2	3,200	
	10	160,000	
	21	$12,8 \times 10^6$	80
63	2	< 160	
	10	8,000	
	21		20
64	2	1,280	
	10	64,000	
	21	$25,6 \times 10^6$	80

x) nach erster Injektion

xx) Reziproker Wert der höchsten positiven Verdünnung

xxx) Reziproker Wert der höchsten im Ouchterlony-Test positiven Verdünnung

4.2.2 Aktive Immunisierung zwecks Erzielung einer Immunität

Es sind bisher keine Untersuchungen bekannt, in denen der Erfolg einer aktiven Immunisierung von Menschen mit gereinigten Staph.-Enterotoxinen bzw. -Enterotoxoiden geprüft wurde. Zwar finden sich in der älteren Literatur Hinweise zur aktiven Immunisierung von Freiwilligen durch orale Verabreichung von toxischen Kulturfiltraten (DACK, JORDAN und WOOLPERT, 1931) bzw. subkutane Applikation zuvor formalinisierter Kulturfiltrate (DOLMAN, 1944), doch konnte seinerzeit mangels geeigneter Verfahren noch nicht abgeklärt werden, ob die den "immunisierten" Personen verabreichten Kulturfiltrate den gleichen SE-Typ enthielten wie die "Impfstoffe" und ob die beobachtete "Resistenz" auf die Anwesenheit von Antikörper gegen SE oder andere Staph.-Stoffwechselprodukte zurückzuführen war. Da aber Mensch und Affe in ähnlicher Weise auf die Aufnahme von SE reagieren, kann davon ausgegangen werden, daß die bei Versuchen zur aktiven Immunisierung von Affen bei gereinigten SE erzielten Resultate auch einen Rückschluß auf die Situation beim Menschen erlauben. Die Möglichkeit der aktiven Immunisierung von Affen gegen SE wurde schon in den dreißiger Jahren geprüft, allerdings nur mit Kulturfiltraten und ohne Kenntnis des SE-Typs (WOOLPERT und DACK, 1933; DAVISON, DACK und CRARY, 1938). Es dauerte dann noch ca. 30 Jahre, bis die ersten wissenschaftlich fundierten Experimente mit gereinigten nativen SE bzw. daraus hergestellten Toxoiden durchgeführt werden konnten (BERGDOLL, 1966; SILVERMAN, ESPESETH und SCHANTZ, 1969; SILVERMAN, MOORE und ROESSLER, 1969; Mc GANN, ROLLINS und MASON, 1971; WARREN, SPERO und METZGER, 1973 und 1974; WARREN, LEATHERMAN und METZGER, 1975; MEYER, RHODE und KORTE, 1978). Die wesentlichen Versuchsergebnisse mit nativem SEB sind in den Tabellen 12 und 13 zusammengefaßt.

Tabelle 12: Einfluß von aktiver Immunisierung durch orale Gabe von Enterotoxin B bzw. Enterotoxoid B auf die Reaktion von Affen gegenüber oral verabreichtem SEB (nach BERGDOLL, 1966)

Dosis pro Applikation	Applikationen insgesamt	Anzahl Erbrechen zeigender Affen/Anzahl Versuchstiere bei Gabe von SEB in ED_{50} x)				
		2	20	50	100	200
Enterotoxin (/ug)						
25	25 xx)			0/6		
25	47 xx)					3/6
25	23 xx)				4/6	
25	47 xx)			3/6		
Kontrolle		4/6				
Enterotoxoid (mg)						
10	3 xxx)		0/2			
10	3 xxx)			3/6		
0,5-1-2-5-10	5 xxxx)			1/3		
1	10 xxxx)			3/6		

x) Eine ED_{50} = 0,05 mg

xx) 5 Applikationen pro Woche

xxx) 5 Wochen Abstand zwischen den Applikationen

xxxx) 1 Woche Abstand zwischen den Applikationen

Tabelle 13: Einfluß von aktiver Immunisierung durch orale bzw. intracutane Applikation von Enterotoxin B bzw. Enterotoxoid B auf die Reaktion von Affen gegenüber 3 Wochen später intravenös verabreichtem SEB (nach SILVERMAN, MOORE und ROESSLER, 1969)

Dosis pro Tier insgesamt (mg)	Applikationsweise	Anzahl Affen[xx] mit Erbrechen bei Injektion von SEB (µg/kg KG)			SEB-Schock (Tod) bei Injektion von SEB (µg/kg KG)		
		25	125	625	25	125	625
Enterotoxin B							
2,5[x]	intracutan	0	0	0	0	0	0
2,5[x]	per os	2	5	4	0	0	3
Enterotoxoid B							
2,5[x]	intracutan	0	2	5	0	0	0
2,5[x]	per os	4	5	3	0	3	2

x) sechs Applikationen: 2, 10, 50, 250, 350 bzw. 350 µg/kg KG innerhalb von acht Wochen

xx) jede Versuchsgruppe bestand aus 5 Affen

Ein Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Methoden wird dadurch erschwert, daß zum Teil erhebliche Unterschiede, z.B. bezüglich der Boosterung oder des als Immunogen dienenden Materials gegeben sind. Dennoch sind folgende Schlußfolgerungen möglich:

1. Bei wiederholter oraler Verabreichung von subemetischen bzw. emetischen SE-Dosen (wöchentlich fünfmal 25 µg (1/2 ED_{50}) pro Affe (BERGDOLL, 1966) oder wöchentlich einmal 460 µg (20 ED_{50}) pro Affe (MEYER, RHODE und KORTE, 1978) oder sechs Applikationen im Abstand von 1 - 2 Wochen mit insgesamt 2,5 mg pro Affe (SILVERMAN, MOORE und ROESSLER, 1969) kann sich nach 5 - 6 Wochen eine klinisch manifeste Immunität entwickeln (s.a. Tab. 12 und 13). Bei emetischen Dosen ist allerdings nicht zu vermeiden, daß die Versuchstiere bei der ersten Applikation mit den typischen Symptomen einer Intoxikation reagieren - gelegentlich passiert dies auch bei subemetischer Dosierung (BERGDOLL, 1966).
2. Bei intramuskulärer Immunisierung (wöchentlich einmal 30 µg/kg KG) ist ein vergleichbarer Schutz bereits nach 2 Wochen ausgebildet (MEYER, RHODE und KORTE, 1978).
3. Bei intracutaner Applikation von SE läßt sich eine signifikant bessere Immunität erzielen (s.a. Tab. 13) als bei oraler Verabreichung (SILVERMAN, MOORE und ROESSLER, 1969) der gleichen Dosis (2,5 mg über einen Zeitraum von 8 Wochen).

Eine Erklärung für die deutlich schlechtere Effektivität der oralen Immunisierung mit SE könnte sein, daß im Vergleich zur parenteralen ein weitaus geringerer Toxinanteil wirksam wird, da ein Teil des Toxins möglicherweise im Magen-Darmtrakt oder bei der Passage der Darmschranke zerstört wird (Mc GANN, ROLLINS und MASON, 1971; RHODE und KORTE, 1978).

Um die möglichen Nachteile, die durch die Toxizität der SE entstehen, zu umgehen, haben einige Autoren durch Formaldehyd biologisch inaktivierte SE zur Immunisierung verwendet. Nachdem Formaldehyd anfänglich empirisch für diese Zwecke eingesetzt wurde (MINETT, 1938; THATCHER und MATHESON, 1955; BERGDOLL, SURGALLA und DACK, 1959) prüfte BERGDOLL (1966) erstmals die Bedingungen für eine optimale Enterotoxoidproduktion unter Verwendung eines teilgereinigten SEB. Während dieser Autor SEB mit 0,7 % Formalin (pH 8,0) 3 Wochen bei 37° C inkubierte, produzierten SILVERMAN, MOORE und ROESSLER (1969) ein - für Affen apathogenes - Enterotoxoid aus reinem SEB in 0,8 % Formaldehyd (pH 8,0) nach 18tägiger Inkubation bei 37° C. Diese Versuchsbedingungen wichen ein wenig von denen anderer Experimente (SILVERMAN, ESPESETH und SCHANTZ, 1969) ab, bei denen festgestellt worden war, daß die emetische Aktivität für Affen bei 0,1 - 0,3 % HCHO nach 9 Tagen, bei 0,6 - 1,4 % HCHO nach 6 Tagen (37° C; pH 7,3) zerstört war.

Tabelle 14: Einfluß von aktiver Immunisierung mittels subcutaner Injektion von Enterotoxoid B auf die Reaktion von Affen gegenüber oral verabreichtem SEB (nach BERGDOLL, 1966)

Enterotoxoid-Dosis (µg)/Affe			Abstand zwischen Injektionen (Wochen)		Anzahl Erbrechen zeigender Affen/Anzahl Versuchstiere bei Gabe von SEB in ED_{50} x)			
1. Injektionen	2.	3.	1.-2.	2.-3.	2	50	100	200
62,5	62,5	62,5	3	5		2/6		
62,5	62,5	62,5	6	5		0/6		
62,5	62,5	250	3	5		0/6		
62,5	62,5	250	5	5		0/6		
62,5	62,5	250	5-6	5-6			0/12	2/11
62,5	62,5	250	2	2			3/6	
62,5	250		2				3/6	
250	250		6					2/5
Kontrolle					7/10			

x) Eine ED_{50} = 0,05 mg

Experimente über die Belastbarkeit der sich nach Applikation von Enterotoxoiden bei Affen entwickelnden Immunität wurden in der zugänglichen Literatur nur von BERGDOLL (1966) sowie SILVERMAN, MOORE und ROESSLER (1969) berichtet, und zwar für SEB-Toxoid. Aus den in den Tabellen 12 - 14 zusammengefaßten, von diesen Autoren erzielten Daten geht folgendes hervor:

1. Bei wiederholter oraler Verabreichung von SEB-Toxoid - 30 mg innerhalb von 15 Wochen, 18,5 mg innerhalb von 5 Wochen, 10 mg innerhalb von 10 Wochen (BERGDOLL, 1966) oder 2,5 mg innerhalb von 8 Wochen (SILVERMAN, MOORE und ROESSLER, 1969) - bildet sich eine klinisch manifeste Immunität gegen oral bzw. i.v. gegebenes SEB aus (Tab. 12 und 13).
2. Die intracutane Applikation von SEB-Toxoid - 2,5 mg über einen Zeitraum von 8 Wochen (SILVERMAN, MOORE und ROESSLER, 1969) - läßt eine deutlich bessere immunogene Wirkung als die unter gleichen Voraussetzungen vorgenommene orale Applikation erkennen (Tab. 13).
3. Bei subcutaner Anwendung ist bereits bei relativ geringen Mengen SEB-Toxoid - 187,5 bis 500 µg innerhalb von 2 - 12 Wochen (BERGDOLL, 1966) - eine gute Immunreaktion selbst gegenüber in 50- bis 200facher mittlerer emetischer Dosis oral aufgenommenem SEB zu erkennen (Tab. 14). Besonders effektiv ist das Injektionsschema zweimal 62,5 µg und einmal 250 µg im Abstand von 5 - 6 Wochen bzw. die etwas mehr Toxoid erfordernde zweimalige Injektion von 250 µg im Abstand von 6 Wochen.

Zwar war unter den geprüften Voraussetzungen gereinigtes SEB bei oraler und intracutaner Applikation an Affen offensichtlich zur Erzeugung einer klinisch manifesten Immunität besser geeignet als die verwen-

deten Toxoide (s.a. Tab. 13), doch waren diese Toxoide noch nicht optimal. SILVERMAN, MOORE und ROESSLER (1969) deuteten an, daß bei Zusatz von Adjuvantien, wie Aluminiumhydroxid, eine effektivere Immunisierung zu erzielen ist. Hierfür sprechen auch die bei detaillierten Experimenten zur Toxoidherstellung erzielten hohen Antikörper-Titer mit polymeren Enterotoxoiden (WARREN, SPERO und METZGER, 1973 und 1974; WARREN, LEATHERMAN und METZGER, 1975). Ein wesentlicher Vorteil des Enterotoxoids gegenüber reinem SE ist jedoch, daß aufgrund der Inaktivierung der toxophoren Gruppe bei der Immunisierung keine Intoxikationen zu beobachten waren, selbst bei relativ hoher Dosierung. Infolgedessen könnte insbesondere die aerogene Applikation von Enterotoxoid - über die bisher nicht berichtet wurde - trotz des wahrscheinlich erforderlichen Einsatzes größerer Toxoidmengen als bei parenteraler Verabreichung (s.a. BALJER et al., 1975 und 1976 sowie BALJER, SAILER und MAYR, 1978) in der Zukunft das Mittel der Wahl sein, um eine aktive Immunität zu erzeugen.

Die durch Applikation des Enterotoxoids B erzielte aktive Immunität blieb - ähnlich wie jene durch natives SEB - länger als 1 Jahr erhalten (BERGDOLL, 1966; SILVERMAN, MOORE und ROESSLER, 1969), wenn auch z. T. in etwas abgeschwächtem Umfang (s. Tab. 15).

Tabelle 15: Einfluß von aktiver Immunisierung mit Enterotoxin B bzw. Entertoxoid B auf die Reaktion von Affen gegenüber einer zweiten intravenösen Verabreichung von SEB nach 5, 8 bzw. 11 Monaten (nach SILVERMAN, MOORE und ROESSLER, 1969)

Art der Immunisierung	Zeit zwischen erster und zweiter intravenöser SEB-Injektion (625 µg/kg KG)					
	5 Monate		8 Monate		11 Monate	
	Erbrechen	Tod	Erbrechen	Tod	Erbrechen	Tod
SEB i.c.	0/3[x)]	0/3[x)]	2/5	0/5	0/3	0/3
SEB-Enterotoxoid i.c.	2/3	1/3	2/4	2/4	3/4	1/4
SEB p.o.	0/2	0/2	4/4	4/4	3/4	0/4
SEB-Enterotoxoid p.o.	1/1	0/1	4/4	4/4	2/3	0/3
Kontrolle	2/2	2/2	3/4	1/4	-	-

x) Anzahl Erbrechen zeigender bzw. gestorbener Affen/Anzahl Versuchstiere

5. Einfluß von SE auf die zellvermittelte Immunantwort[x)]

5.1 SE als Mitogen

PEAVY, ADLER und SMITH (1970) überprüften als erste die mitogenen Effekte von SEB in vitro auf Lymphozyten, die aus der Milz von verschiedenen Mäusestämmen bzw. aus dem peripheren Blut von Menschen gewonnen wurden. Sie stellten dabei fest, daß SEB - ähnlich wie Phytohämagglutinin (PHA) - äußerst stimulierend auf diese Zellen wirkt, wobei bei 50 - 60 % der Zellen eine maximale Stimulation durch 10 µg SEB pro Kulturröhrchen mit 15×10^6 Zellen in 3 ml Kulturmedium nach 72 bzw. 96 Stunden erfolgte. Die durch SEB stimulierten Mäusemilzzellen unterschieden sich im übrigen morphologisch nicht von PHA exponierten Mäusemilzzellen, wohl aber - wie später SHANDS, PEAVY und SMITH (1973) beobachteten - von durch Endotoxine transformierten Blastzellen gleicher Herkunft.

GREAVES, JANOSSY und DOENHOFF (1974) versuchten dann zu klären, ob die B- oder T-Lymphozyten durch SEB zur Blastbildung und Vermehrung angeregt werden. Zu diesem Zweck wurden sowohl T-/B-Zellen-Gemische, als auch gereinigte T- bzw. B-Zellen (jeweils von Menschen) der mitogenen Wirkung von SEB ausgesetzt. In dem Gemisch von T- und B-Zellen reagierten vor allem die T-Zellen auf das Mitogen, 85 - 93 % der blastoiden Zellen stammten nämlich von T-Zellen ab. Die Wirkung von SEB

x) Dieser Abschnitt wurde teilweise in Anlehnung an eine unveröffentlichte Literaturstudie von TERPLAN und ZAADHOF (1981) abgefaßt.

auf gereinigte B-Zellen war daher erwartungsgemäß deutlich geringer als jene auf gereinigte T-Zellen. In ergänzenden Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß neben SEB auch SEA (SMITH und JOHNSON, 1975; WARREN, LEATHERMAN und METZGER, 1975; ARCHER et al., 1979; LANGFORD et al., 1979), SEC_1 (WARREN, LEATHERMAN und METZGER, 1975), SED (ARCHER et al., 1978; ARCHER et al., 1981) sowie SEE (SMITH und ARCHER, 1978) als T-Lymphozyten-Mitogene wirken.

Den Ergebnissen von ULRICH und JOHNSON (1978) zufolge, die die mitogenen Aktivitäten von SEA, Con A (Concanavalin A) und PHA auf lymphoide Zellen unterschiedlicher Herkunft verglichen, stimulierte SEA insbesondere Milz- und Thymuszellen (kaum aber Lymphknotenzellen), PHA vor allem Milz- und Lymphknotenzellen und Con A alle eingesetzten Zellen. Diese Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß SEA vorwiegend ein Mitogen für T_1-Zellen (RAFF und CANTOR, 1971) - bei denen es sich um Suppressorzellen handeln soll (KAPPLER und MARRACK, 1975) - , PHA dagegen aber ein Mitogen für T_2-Zellen (RAFF und CANTOR, 1971) mit Suppressor- und Helferaktivität darstellt. Diese Vermutung deckt sich auch mit der zuvor von DUTTON (1972), RICH et al. (1973) und WATSON et al. (1973) geäußerten Ansicht, daß T-Zellmitogene je nach Herkunft sowohl Suppressor- als auch Helferzellen in vitro aktivieren können. Angaben zur Frage, ob auch die anderen SE-Typen T_1 Mitogene sind, konnten in der gesichteten Literatur nicht gefunden werden.

Es besteht zwar Übereinstimmung, daß eine maximale Lymphozyten-Stimulation innerhalb eines breiten SE-Konzentrationsbereiches (drei Zehnerpotenzen und mehr) möglich ist, doch differieren die Angaben bezüglich der

hierfür erforderlichen minimalen Dosis. Für SEB wurden z. B. bei Verwendung von Mäusemilzzellen Werte von 10 /ug (PEAVY, ADLER und SMITH, 1970) bzw. 100 /ug/ml (WARREN, LEATHERMAN und METZGER, 1975; PINTO, TORTEN und BIRNBAUM, 1978) genannt. Offensichtlich ist SEB stärker mitogen-wirksam als PHA (SHAMBAUGH und BLUMENSCHEIN, 1974; PINTO, TORTEN und BIRNBAUM, 1978). Nach WARREN, LEATHERMAN und METZGER (1975) sollen Unterschiede in der mitogenen Aktivität von SEA, SEB und SEC_1 zwar nicht bestehen, doch waren nach Untersuchungen von JOHNSON, STANTON und BARON (1977) bzw. ARCHER et al. (1979) ebenfalls an Mäusemilzzellkulturen bereits 0,1 bzw. 0,02 /ug SEA/ml maximal stimulierend. Auch wenn daher von dem Arbeitskreis um JOHNSON davon ausgegangen wird, daß SEA das potenteste bisher bekannte Mitogen ist (LANGFORD, STANTON und JOHNSON, 1978), so dürfte die Differenz zu den von anderen Autoren für SEB genannten Werten teilweise auch auf die unterschiedliche Versuchsdurchführung zurückzuführen sein. Von Bedeutung für den Grad der mitogenen Wirkung von SE ist ferner die Herkunft der Lymphozyten. So hatten PEAVY, ADLER und SMITH (1970) bei peripheren Blutlymphozyten des Menschen eine um eine Zehnerpotenz stärkere mitogene Aktivität von SEB als bei Mäusemilzzellen registriert, während sich dieser Unterschied bei Einsatz von SEA sogar auf ca. drei Zehnerpotenzen belief (JOHNSON, STANTON und BARON, 1977; LANGFORD, STANTON und JOHNSON, 1978). Hinsichtlich der für eine maximale Blastbildung erforderlichen Inkubationszeit wird im allgemeinen von drei bis vier Tagen ausgegangen. Den detaillierten Untersuchungen von WARREN (1977) ist jedoch zu entnehmen, daß es bereits nach 15 minütigem Kontakt von SEB und Mäusemilzzellen zu einer Stimulation der DNS-Synthese kommt und 6 Stunden mit 1 bzw. 30 /ug SEB/ml

inkubierte Mäusemilzzellen die DNS-Synthese in gleichem Umfang stimulieren wie 50 stündige Kulturen.

Die für die mitogene Wirkung von SE verantwortliche Stelle im SE-Molekül konnte bisher noch nicht lokalisiert werden. Aufgrund der Untersuchungen von SPERO et al. (1975) sowie WARREN, LEATHERMAN und METZGER (1975) kann jedoch davon ausgegangen werden, daß weder die für die toxische Wirkung noch die für die antigene Wirkung der SE wesentliche Region für die Eigenschaft von SE als T-Zell-Mitogene von Bedeutung sind.

5.2 Bildung und Freisetzung von Lymphokinen

LAWRENCE und LANDY berichteten schon 1969, daß lymphoreticuläre Zellen in vitro u. a. auch auf Filtrate von Staphylokokken-Kulturen mit der Produktion einer Gruppe von biologisch aktiven Molekülen reagieren, wobei sie neben dem Makrophagen-Inhibitor-Faktor, Transfer-Faktor, Interferon und Lymphotoxin auch den mitogenen Faktor erwähnten. Späteren Arbeiten kann entnommen werden, daß es auch als Folge des Kontaktes derartiger Zellen mit SE zur Bildung und Freisetzung verschiedener Lymphokine kommt.

5.2.1 Makrophagen-Migrationsinhibitionsfaktor (MIF)

IRVIN und SHERRY (1970) beobachteten, daß gereinigtes SEB noch in einer Konzentration von 0,1 µg/ml die Beweglichkeit von Peritonealexsudatzellen (gemischte Lymphozyten-Makrophagen-Population) immunisierter, gesunder Meerschweinchen hemmte, nicht aber jene gereinigter Makrophagen. Aufgrund dieser und eigener Experimente

vermutete KAPLAN (1972) daher, daß SEB die Makrophagen nicht direkt, sondern über die Freisetzung eines Migrationsinhibitionsfaktors (MIF) seitens der Lymphozyten beeinflußt. Diese Vermutung wurde durch die Feststellung gestützt, daß die Wanderung gereinigter Makrophagen nach Zusatz von mit SEB inkubierten Lymphozytenkulturüberständen mit bovinem Gammaglobulin sensitivierter Meerschweinchen wieder gehemmt wurde. Es kann somit davon ausgegangen werden, daß der Hemmungseffekt tatsächlich lymphozytenabhängig ist, wobei SEB die Lymphozyten zur Bildung des Migrationsinhibitionsfaktors (MIF) anregt.

5.2.2 Interferon

Die ersten Hinweise, daß mit SE stimulierte Lymphozyten auch Interferon produzieren können, stammen von JOHNSON und BARON (1976 a) sowie JOHNSON, STANTON und BARON (1977). Diese Arbeiten beziehen sich auf SEA, das ebenso wie SEB (LANGFORD et al., 1981), SED (ARCHER et al., 1978; ARCHER, WESS und JOHNSON, 1981; LANGFORD et al., 1981) und SEE (LANGFORD et al., 1981) die Bildung von Immun-Interferon induziert (JOHNSON, BLALOCK und BARON, 1977; JOHNSON, STANTON und BARON, 1977; JOHNSON und BARON, 1978; LANGFORD, STANTON und JOHNSON, 1978; GEORGIADES et al., 1979; LANGFORD et al., 1979; BLALOCK et al., 1980; FLEISCHMANN, KLEYN und BARON, 1980; OSBORNE, GEORGIADES und JOHNSON, 1980; ARCHER, WESS und JOHNSON, 1981; LANGFORD et al., 1981).

Durch Mitogene wie SE freigesetzte Immuninterferone sind speziesspezifisch (YOUNGNER und SALVIN, 1973; JOHNSON und BARON, 1976 a; LANGFORD et al., 1979) und werden im Gegensatz zu Leukozyteninterferon und Fibro-

blasteninterferon (virusartige Interferone) bei pH 2 inaktiviert (LANGFORD et al., 1979). Immuninterferone der gleichen Spezies unterscheiden sich nicht in ihrem antigenen Verhalten, werden aber durch Antikörper gegen virusartige Interferone nicht neutralisiert (LANGFORD et al., 1979 und 1981; OSBORNE, GEORGIADES und JOHNSON, 1980).

Die Untersuchungen von JOHNSON und BARON (1976 a) sowie JOHNSON, STANTON und BARON (1977), die mit Mäusemilzzellen durchgeführt wurden, ließen erkennen, daß SEA ein viel stärkerer Interferon-Inducer ist als PHA oder Con A. Dies wurde u.a. von LANGFORD, STANTON und JOHNSON (1978), JOHNSON und BARON (1978) sowie LANGFORD et al. (1979) bestätigt, von ersteren Autoren auch für periphere Blutlymphozyten des Menschen. Nach JOHNSON, STANTON und BARON (1977) wurden in Milzzellkulturen von Mäusen durch 0,001 /ug SEA/ml bereits 134 NIH Referenzeinheiten Interferon/ml produziert, durch 0,01 - 10 /ug SEA/ml 644 - 1323 Einheiten. 0,1 /ug Con A/ml bildeten dagegen nur 150 Einheiten/ml und von PHA waren sogar 10 /ug/ml nötig, um 32 Einheiten Interferon/ml produzieren zu können. Die maximale Interferonproduktion erfolgte bereits bei SEA-Konzentrationen von ca. 10^{-2} /ug/ml und war spätestens nach 4-tägiger Inkubation gegeben, wobei eine fast maximale Interferonproduktion über einen großen Konzentrationsbereich von SEA möglich ist (10^{-2}-10^{2} /ug SEA/ml). SEA ist aber offensichtlich ein stärkerer Interferon-Inducer als SEB und SEE (LANGFORD et al., 1981) sowie SED (ARCHER et al., 1978; ARCHER, WESS und JOHNSON, 1981; LANGFORD et al., 1981). Angaben zu SEC wurden in der gesichteten Literatur nicht gefunden. ARCHER, WESS und JOHNSON (1981) vermuteten, daß das geringere Interferonbildungsvermögen SED-stimulierter Zellen dadurch bedingt ist, daß SED im Gegensatz zu SEA die T_1-Zellen weniger aktiviert als die T_2-Zellen (s.u.).

Während die SEA-induzierte Interferonproduktion durch SEA-Antikörper vollständig blockiert wurde, lief sie bei Hemmung der DNS- bzw. Proteinsynthese durch Mitomycin C bzw. Cytosinarabinosid in allerdings deutlich reduziertem Umfang weiter ab (LANGFORD, STANTON und JOHNSON, 1978). In weiteren Experimenten mit Mäusen, denen zuvor Cortisonacetat (vorzugsweise ein Inaktivator von T_1-Zellen) bzw. Antithymozytenserum (vorzugsweise ein Inaktivator von T_2-Zellen) verabfolgt worden war, konnte festgestellt werden, daß die durch SEA bewirkte Interferonbildung durch Cortisonacetat weitgehend blockiert wurde und somit in erster Linie von T_1-Zellen ausging (ARCHER et al., 1979). Eine dem Cortisonacetat vergleichbare Wirkung wurde erzielt, wenn Mäusen Gallussäure (ein Metabolit des Lebensmittelzusatzstoffes Propylgallat) verabfolgt und anschließend die Milzzellen dieser Tiere in vitro mit SEA stimuliert wurden. ARCHER und JOHNSON (1978) erklärten den Einfluß der Gallussäure damit, daß durch sie eine wesentliche Funktion der Makrophagen gestört wird und damit die Makrophagenabhängige Interferonproduktion. Die SEA-induzierte Produktion von Interferon in Mäusemilzzellen wurden im übrigen auch durch die Anwesenheit von cAMP ganz erheblich eingeschränkt, wobei sich dieser Effekt jedoch nicht durch Zugabe von cGMP aufheben ließ (JOHNSON, 1977; JOHNSON und BARON, 1978).

Das durch Stimulierung der Lymphozyten mittels SE gebildete Immun-Interferon weist sowohl antivirale als auch antizelluläre (antitumoröse) Eigenschaften auf. Die Tatsache, daß dieses Interferon einen deutlich geringeren Schutz gegenüber Virus ausübt als virusartiges Interferon, wurde von FLEISCHMANN et al. (1979) darauf zurückgeführt, daß bei der SE-bedingten Stimulierung von Mäusemilzzellen auch ein Interferon-Inhibitor gebildet wird (siehe Abschnitt 5.2.3) und in unge-

reinigten Interferon-Präparationen wirksam wird. Diese Autoren berichteten ergänzend, daß Mischungen von Immun-Interferon und virusartigen Interferon aufgrund eines synergistischen Effektes einen stärkeren antiviralen Schutz vermittelten als bei additiver Wirkung zu erwarten gewesen wäre. Von Bedeutung scheint auch die Beobachtung zu sein, daß - anders als aufgrund der für Immun-Interferon beschriebenen Speziesspezifität (YOUNGNER und SALVIN, 1973; JOHNSON und BARON, 1976 a) angenommen wurde - auch in gegenüber dem betreffenden Interferon unempfindlichen heterologen Zellen antivirale Aktivität erzeugt werden kann, sofern ein enger Kontakt mit Interferon und den hierzu homologen Zelllen gegeben ist (BLALOCK und BARON, 1977). Dieser Transfer von viraler Resistenz war im übrigen bei Immun-Interferon deutlich stärker ausgeprägt als bei virusartigem Interferon (BLALOCK, GEORGIADES und JOHNSON, 1979). Immun-Interferon weist andererseits eine stärkere antitumoröse Aktivität auf als virusartiges (CRANE et al., 1978; SANTOLI, TRINCHIERI und KOPROWSKI, 1978; EVINGER, RUBINSTEIN und PESTKA, 1979; BLALOCK et al., 1980). BLALOCK et al. (1980) stellten dabei z. B. bei Verwendung von SE als Inducer fest, daß die antizelluläre (antitumoröse) Aktivität von humanem Immun-Interferon (IFN_γ) etwa 20 - 100 mal stärker ist als die von Fibroblasten- (IFN_β) bzw. Leukozyten-Interferon (IFN_α). Dieses Ergebnis wurde von LEY et al. (1980) insofern bestätigt, als SEA-induzierte Lymphokinpräparationen mit einem hohen Anteil von IFN_γ bei der Hemmung von Tumorwachstum 100 mal aktiver waren als reine IFN_α- oder IFN_β-Präparationen. Der begrenzte antitumoröse Effekt von virusartigem Interferon konnte aber durch Zugabe von Immun-Interferon bei Mäusen deutlich gesteigert werden (FLEISCHMANN, KLEYN und BARON, 1980). Diese Beobachtung könnte - sofern bei Menschen ähnliche Verhältnisse gegeben sind - von besonderer Bedeutung für

die Krebsbehandlung sein. Dann wäre nämlich vorstellbar, daß die Effektivität einer Interferon-Therapie durch kombinierte Anwendung von Immun-Interferon und virusartigem Interferon bei Senkung der Interferon-Dosis deutlich gesteigert werden könnte und dabei das mögliche Risiko einer Toxizität und die Kosten der Behandlung gemindert würden.

Im übrigen kann durch Immun-Interferon auch die Aktivität von NK-Zellen, die verschiedene Tumorzell-Linien spontan zerstören können (FELLENBERG, 1978; DAVIS et al., 1980; KASAHARA et al., 1981) und denen im Hinblick auf ihre mögliche Bedeutung bei der Tumorbekämpfung neuerdings große Aufmerksamkeit geschenkt wird, deutlich gesteigert werden (SANTOLI, TRINCHIERI und KOPROWSKI, 1978; HERON et al., 1979; SAKSELA, TIMONEN und CANTELL, 1979; KASAHARA et al., 1981).

Immun-Interferon kann ebenso wie virusartiges Interferon eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Immunantwort in vitro und in vivo spielen (JOHNSON, BUKOVIC und BARON, 1975; JOHNSON und BARON, 1976 a und 1977; JOHNSON, 1978; JOHNSON und BLALOCK, 1980). Diese äußert sich in der Regel in einer Immunsuppression (siehe Abschnitt 6) infolge einer Interferon-induzierten Suppressor-Zellen-Aktivität (JOHNSON, SMITH und BARON, 1975; JOHNSON und BLALOCK, 1980). Da bei Entfernung von Makrophagen sowie T- und B-Lymphozyten aus der Suppressor-Zellen-Suspension die Suppressor-Aktivität nicht verändert wurde, gehen JOHNSON und BLALOCK (1980) davon aus, daß es sich bei den Suppressor-Zellen um sogenannte Null-Zellen handeln dürfte. Der von den Suppressor-Zellen gebildete Faktor blockierte dann nach ihren Beobachtungen die Funktion der

B-Zellen und bewirkte damit die Immunsuppression. Dieser Faktor besaß keine antiviralen Eigenschaften, so daß die Annahme von JOHNSON (1978) sowie JOHNSON und OHTSUKI (1979) bestätigt wurde, daß Interferon seinen immunsuppressiven und antiviralen Einfluß über verschiedene Mechanismen steuert. Ob und inwieweit auch durch Interferon induzierte Protein-Kinase-Aktivitäten aufgrund der Blockade der Proteinsynthese für die Immunsuppression von wesentlicher Bedeutung sind (JOHNSON und OHTSUKI, 1979) ist noch nicht abschließend geklärt.

5.2.3 Interferon-Inhibitor

Auf die Existenz eines Lymphokins mit Interferon-Inhibitor-Aktivität, das von mit SEA stimulierten Mäusemilzzellen produziert wurde, wiesen FLEISCHMANN et al. (1979) hin. Dieses Lymphokin wurde stets später als das Interferon von den stimulierten Zellen freigesetzt (frühestens 72 Stunden nach der Stimulierung) und besaß ein Molekulargewicht von ca. 10000 dalton. Es hemmte die antivirale Aktivität von Immun-Interferon (aber auch von Fibroblasten-Interferon) und blockierte den immunsuppressiven Effekt des Interferons.

5.2.4 Prostaglandin

Prostaglandin ist nach FERRARIS und DE RUBERTIS (1974) sowie DIENER (1979) ein weiterer Mediator, der bei mitogen-induzierter Stimulation von T-Lymphozyten freigesetzt wird. So berichteten FERRARIS und DE RUBERTIS (1974), daß die Stimulation von Mäusemilzzellen bzw. Zellkulturen peripherer Blutlymphozyten des Menschen mit SEB eine starke Sekretion von immunreaktivem Prostaglandin

bewirkte. 75 /ug SEB/ml ließen die Prostaglandinsekretion um das 2 - 10fache ansteigen, wobei das Maximum nach 16 Stunden erreicht war. Da dieser Effekt mit Aspirin blockiert werden konnte, gehen die Autoren davon aus, daß es zu einer SEB-bedingten Prostaglandin-Produktion und nicht nur zu einer Freisetzung bereits in den Zellen vorhandenen Prostaglandins kam. Nach BOCKMAN (1981) liegen allerdings bisher keine überzeugende Beweise dafür vor, daß T- oder B-Lymphozyten wesentliche Mengen an Prostaglandin produzieren oder freisetzen können. Nach Ansicht dieses Autors sind vielmehr Makrophagen die eigentlichen Produzenten von Prostaglandin, wobei allerdings den Lymphozyten durchaus eine wichtige, die Prostaglandinsynthese regulierende Funktion zukommen könne.

Die biologischen Effekte, die durch Prostaglandin stimuliert werden, liegen u. a. in einer Erhöhung von Gefäßpermeabilität, Vasodilation, Leukotaxis und in der Einleitung der Knochenresorption (SOLOMON, JUHLIN und KIRSCHENBAUM, 1968; WILLOUGHBY, 1968; WEINER und KALEY, 1969; KLEIN und RAIZE, 1970; CRUNKHORN und WILLES, 1971; KALEY und WEINER, 1971; WILLIS et al., 1972); zudem scheint Prostaglandin bei entzündlichen Prozessen eine Rolle zu spielen (ÄNGGARD und JONSSON, 1971; GREAVES, SONDERGAARD und DONALD-GIBSON, 1971; KALEY und WEINER, 1971; MARX, 1972; WILLIS et al., 1972). Die Prostaglandine sind offensichtlich eine wichtige Gruppe von molekularen Mediatoren, die die zelluläre Immunantwort regulieren können (BOCKMAN, 1981). Wahrscheinlich beeinflussen Prostaglandine die Funktion reifer Immunzellen, indem sie durch Aktivierung der Adenylcyclase den intrazellulären cAMP-Spiegel steigern (SMITH, STEINER und PARKER, 1971; WEISSMANN, DUKOR und ZURIER, 1971; BOURNE,

LICHTENSTEIN und MELMON, 1972; HENNEY, BOURNE und LICHTENSTEIN, 1972; DIENER, 1979; BOCKMAN,1981). Außerdem können Prostaglandine die Proliferation und Differenzierung granulozytopoetisch determinierter Stammzellen regulieren (BOCKMAN, 1981).

6. SE-bedingte Immunsuppression

SMITH und JOHNSON (1975) untersuchten als erste den in vitro Effekt von SE auf die Immunantwort von Mäusemilzzellen gegenüber Schaferythrozyten (SRBC). Es zeigte sich z.B., daß die mit der Hämolyse-Plaque-Technik (JERNE, NORDIN und HENRY, 1963) bestimmte Anzahl Antikörper bildender Zellen (PFC) nach 4 - 5 Tagen bei 0,1 /ug SEA/ml um über 90 % reduziert war und für den gleichen Effekt von PHA ca. 0,8 /ug/ml erforderlich waren (SMITH und JOHNSON, 1975). SEA erwies sich auch als stärkere immunsuppressive Substanz als Con A (JOHNSON und BUKOVIC, 1975; JOHNSON, STANTON und BARON, 1977). Den Untersuchungsergebnissen letztgenannter Autoren ist zu entnehmen, daß einerseits 0,01 /ug SEA/ml eine 88 %ige, und 0,1 /ug SEA/ml sogar eine über 99 %ige Reduzierung der Zahl Antikörper bildenden Zellen gegenüber SRBC verursachten, während andererseits erst 1,25 /ug Con A/ml eine 78 %ige Hemmung bzw. 10 /ug PHA eine 76 %ige Hemmung der PFC-Antwort bewirkten. JOHNSON und BUKOVIC (1975) hatten bei Verwendung von LPS statt SRBC beobachtet, daß SEA (Mindest-Dosis 0,01 /ug/Kultur) etwa 200fach stärker immunsuppressiv wirkte als Con A. Auch von ARCHER und JOHNSON (1978), JOHNSON (1978), JOHNSON und BARON (1978), SMITH und ARCHER (1978), CHEN et al. (1980) sowie ARCHER, WESS und JOHNSON (1981) wurde bei in vitro Experimenten registriert, daß SEA ein besonders potenter Immunsuppressor ist.

SEB ist ebenfalls ein immunsuppressives Agens, doch ist

seine Wirkung möglicherweise etwas geringer als jene von SEA: nach SMITH und JOHNSON (1975) war nämlich etwa die 30fache Dosis SEB für einen gleich starken Effekt notwendig. Allerdings kann der immunsuppressive Effekt von SEB auch schon durch "Submikrogramm-Mengen" induziert werden (DONNELLY und ROGERS, 1981). PINTO, TORTEN und BIRNBAUM (1978), die SEB sowie SRBC oder LPS intraperitoneal an Mäuse verabreichten, beobachteten bei Anwendung der Hämolyse-Plaque-Technik bzw. des Rosetten-Tests (BIOZZI et al., 1968; ZAALBERG, VAN DER MEUL und TWISK, 1968) nur nach Injektion von SRBC und SEB eine deutliche Abnahme der Anzahl Antikörper bildender Zellen, nicht aber bei LPS und SEB. Sie kamen somit in vivo zu einem ähnlichen Ergebnis wie zuvor JOHNSON und BUKOVIC (1975) in vitro bei SEA. Auffällig ist, daß SED die Zahl der SRBC-Antikörper bildenden Zellen steigerte, und zwar selbst bei Konzentrationen von 1 /ug/ml (ARCHER et al., 1978; ARCHER, WESS und JOHNSON, 1981). SEE erbrachte in Konzentrationen von weniger als 0,01 /ug/ml den gleichen Effekt (SMITH und ARCHER, 1978), war aber in Dosen von mindestens 0,01 /ug/ml ebenso wie SEA und SEB immunsuppressiv. Die starke Hemmung der Immunantwort durch SEA und SEB war in vitro nur gegeben, wenn die SE den Milzzellen vor, mit oder spätestens 24 Stunden nach den SRBC zugesetzt worden waren; bei einem Zusatz nach 48 Stunden war eine geringfügige Zunahme der Zahl Antikörper bildender Zellen zu registrieren, bei 72 - 96stündiger Zeitspanne jedoch kein Effekt (SMITH und JOHNSON, 1975). Diese Ergebnisse weichen etwas von denen ab, die CHEN et al. (1980) bei in vivo Experimenten an Mäusen mit SEA erzielten. Diese Autoren berichteten, daß eine frühe Verabreichung von SEA (48 Stunden vor intraperitonealer Gabe von Ovalbumin) eine Suppression des Gehaltes homozytotroper Antikörper verursachte, während eine Verabreichung 24 Stunden vor oder nach der Immunisierung eine Erhöhung der Immunantwort

zur Folge hatte. Eine weitere Verzögerung der SEA-Verabreichung (48 Stunden nach der Immunisierung) übte wieder einen immunsuppressiven Einfluß aus. Bei oraler Verabfolgung von SEA war ein immunsuppressiver Effekt zu beobachten, wenn SEA 24 Stunden vor oder 48 Stunden nach der Immunisierung den Mäusen gegeben wurde. Da auch bezüglich der Immunreaktion bei anderen zeitlichen Abständen zwischen Ovalbumin-Injektion und SEA-Gabe gewisse Unterschiede bestanden, gingen CHEN et al. (1980) davon aus, daß auch die Route der SEA-Applikation für das Ergebnis von wesentlicher Bedeutung sei.

Der Grad der durch SED ausgelösten Steigerung der Zahl Antikörper bildender Zellen gegen SRBC erwies sich ebenfalls als zeitabhängig. Am stärksten war dieser Effekt, wenn SED und Antigen den Mäusemilzzellen gleichzeitig zugesetzt wurden; wenn SED später zugegeben wurde, war die Reaktion im allgemeinen deutlich schwächer ausgeprägt (ARCHER, WESS und JOHNSON, 1981).

Die Reaktionsmechanismen für diese Effekte sind noch nicht endgültig identifiziert, auch wenn nach JOHNSON und BUKOVIC (1975), SMITH und JOHNSON (1975), JOHNSON (1977), JOHNSON, STANTON und BARON (1977), JOHNSON (1978), LANGFORD, STANTON und BARON (1978), PINTO, TORTEN und BIRNBAUM (1978), ULRICH und JOHNSON (1978), ARCHER et al. (1979) sowie ARCHER, WESS und JOHNSON (1981) davon ausgegangen werden kann, daß die immunsuppressive Wirkung von SE durch eine Aktivierung von Suppressor-T-Zellen bedingt ist, welche bei Hemmung einer hierfür wichtigen Makrophagen-Reaktion allerdings nicht eintritt (ARCHER, BUKOVIC-WESS und JOHNSON, 1977; ARCHER und JOHNSON, 1978). JOHNSON und BUKOVIC konnten bereits 1975 zeigen, daß zwar 0,01 /ug SEA die Immunantwort (PFC) von Mäuse-Milzkulturen mit T- und B-Lympho-

zyten gegenüber Z-Zell-unabhängigen E. coli-LPS (POE und MICHAEL, 1974) zu über 90 % hemmten, jedoch selbst 10,0 µg SEA keinen Effekt auf die PFC-Antwort in Kulturen hatten, die nur B-Lymphozyten, aber keine T-Zellen enthielten. Daraus wie auch aus ähnlichen Resultaten anderer Untersucher wurde gefolgert, daß die Hemmung der PFC-Antwort dadurch zustande kommt, daß SEA auf T-Lymphozytenpopulationen (Suppressorzellen) einwirkt, welche wiederum auf die Reaktion von B-Lymphozyten Einfluß nehmen. Die unterschiedlichen Effekte von SEA und anderen SE einerseits sowie SED andererseits erklären sich so, daß SEA insbesondere ein starker Aktivator von Suppressor-T-Zellen (nicht aber von Helfer-T-Zellen) ist, SED aber umgekehrt ein starker Aktivator von Helfer-T-Zellen (ARCHER et al., 1979; ARCHER, WESS und JOHNSON, 1981).

Wahrscheinlich löst das von Suppressor-T-Zellen als Mediator gebildete Immun-Interferon (IFN$_\gamma$) den eigentlichen immunsuppressiven Effekt aus. Diese erstmals von JOHNSON und BUKOVIC (1975) aufgestellte These wurde später u.a. auch von JOHNSON und BARON (1976 a und b), JOHNSON (1977), JOHNSON und BARON (1977) sowie JOHNSON, STANTON und BARON (1977) vertreten und berücksichtigt die Beobachtung, daß die SE-bedingte Immunsuppression in Mäusemilzkulturen parallel zur SE-bedingten Interferonbildung (s. Abschnitt 5.2.2) abläuft. Dabei ist der Grad der Abnahme SRBC-Antikörper bildender Zellen bei SEA proportional zur Stärke der Interferonproduktion (JOHNSON, STANTON und BARON, 1977).

Diese These wird auch nicht dadurch widerlegt, daß SED - ein ganz schwacher IFN$_\gamma$ - Inducer (ARCHER, WESS und JOHNSON, 1981) - keine schwache Immunsuppression, sondern eine Immunsteigerung bedingt. Es kann nämlich angenommen werden, daß SED durch starke Aktivierung von Helfer-T-Zellen die Suppressor-T-Zellaktivität überkompensiert.

Weniger wahrscheinlich ist es, daß geringe Interferonmengen nicht hemmend sondern steigernd auf die Immunantwort wirken (JOHNSON und BARON, 1977).

In ergänzenden Versuchen wurde der enge Zusammenhang zwischen Interferonproduktion und Immunsuppression insofern bestätigt, als in Anwesenheit von cAMP beide Faktoren abgeschwächt waren (JOHNSON, 1977; JOHNSON, BLALOCK und BARON, 1977). Bei einer cAMP-Konzentration von $1 - 2 \times 10^{-4}$ M war die SEA-bedingte Immunsuppression ebenso wie die Interferonproduktion vollständig aufgehoben; entsprechende Konzentrationen von cGMP beeinträchtigten die mitogeninduzierte Immunsuppression und Interferonproduktion nicht und konnten auch den beschriebenen Effekt von cAMP nicht neutralisieren. cAMP scheint demnach selektiv die SEA-induzierte Suppressor-Zellaktivität in vitro zu blockieren und die Helferzell-Aktivität zu steigern. Nach Ansicht von JOHNSON und BLALOCK (1980) ist es jedoch noch unklar, ob Interferon direkt oder indirekt auf B-Zellen einwirkt. Diesen Autoren gelang es nämlich nachzuweisen, daß Mäuse-Fibroblasten-Interferon Suppressorzellen (und zwar möglicherweise Nullzellen) induzierte und diese wiederum einen Suppressor-Faktor produzierte, welcher dann die Immunsuppression bewirkte. Ob entsprechendes auch für IFN_{γ} zutrifft wurde bisher noch nicht geprüft.

7. Schlußfolgerungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Literatur im Hinblick auf Angaben über den Einfluß von SE auf immunologische Vorgänge sorgfältig zu sichten und die Ergebnisse zusammenzufassend darzustellen. Da die von den verschiedenen Autoren berichteten - z.T. widersprüchlichen - Resultate durchwegs schon in den einzelnen Kapiteln dieser Studie diskutiert wurden, wird in diesem Abschnitt auf eine umfassende Besprechung der einzelnen Ergebnisse wie auch auf eine Nennung aller Autoren zugunsten kurzer Schlußfolgerungen verzichtet.

Den zahlreichen, in dieser Arbeit berücksichtigten Literaturstellen kann entnommen werden, daß SE sowohl die humorale als auch die zellvermittelte Immunantwort beeinflussen können. Die Bildung von Ak gegen SE erfolgt aufgrund eines natürlichen oder durch aktive Immunisierung bedingten künstlichen Kontaktes des Organismus mit dem betreffenden Antigen. Dabei sind natürlich erworbene SE-Ak beim Menschen nicht nur nach alimentär bedingter Staphylokokken-Intoxikation, sondern häufig auch nach Infektionen mit enterotoxinogenen Staphylokokken (insbesondere bei Wundinfektionen und eitrigen Hautaffektionen) für eine begrenzte Zeit (ein Jahr und länger) nachweisbar. Außerdem besitzen fast alle Personen, die in Laboratorien bei der Gewinnung oder Reinigung von SE tätig sind, aufgrund des regelmäßigen Kontaktes mit diesen Antigenen spezifische Ak. Der durch Überstehen derartiger Infektionen oder Intoxikationen hinterlassene Immunitätszustand scheint weniger belastungsfähig zu sein als der künstlich durch aktive Immunisierung hervorgerufene. Weitere Untersuchungen zu dieser Frage sind jedoch noch notwendig, da bisher nur wenige aussagekräftige Resultate vorliegen und diese Experimente nicht an Menschen, sondern

an Affen (die allerdings auf die orale Aufnahme von SE ähnlich wie der Mensch reagieren) vorgenommen wurden. Durch wiederholte Injektion des gleichen Antigens innerhalb kürzerer oder längerer Zeitabstände kann die Ak-Antwort und damit der Schutz erwartungsgemäß verstärkt werden.
Die bisher vorliegenden Untersuchungsdaten lassen erkennen, daß gereinigte native SE zur Erzeugung einer klinisch effektiven Immunität besser geeignet sind als Enterotoxoide, weil der durch letztere hervorgerufene Immunitätszustand deutlich weniger belastbar ist und auch später eintritt. Diese Aussage trifft jedoch möglicherweise nur für die bei diesen Experimenten verwendeten monomeren Enterotoxoide zu, da bei späteren, in anderem Zusammenhang durchgeführten Experimenten festgestellt wurde, daß mit polymeren Enterotoxoiden erheblich höhere Ak-Titer zu erzielen sind. Sofern sich diese Vermutung bestätigen läßt und somit keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des Immunisierungserfolges bestehen, wäre der Einsatz von Enterotoxoiden dem von SE vorzuziehen. Aufgrund der Formaldehyd-bedingten Inaktivierung der toxophoren Gruppe der SE sind nämlich im Gegensatz zur Applikation von nativen SE auch bei hoher Dosierung keine durch Enterotoxoide ausgelöste Intoxikationen zu befürchten.

Der Immunisierungserfolg ist bekanntermaßen außer von der Wirksamkeit des Impfstoffes auch sehr von der Art der Applikation abhängig. Bei den SE scheint die parenterale Immunisierung (z.B. subcutan, intracutan, intramuskulär) unter vergleichbaren Bedingungen effektiver zu sein als die Immunisierung per os oder per Aerosol. Die Tatsache, daß zur Erzielung einer belastbaren Immunität bei den letztgenannten Applikationsarten vergleichsweise hohe Dosen notwendig sind, ist u.a. dadurch bedingt, daß ein Teil des Antigens im Magen-Darmtrakt oder bei der Passage der Darmschranke zerstört

wird (orale Verabreichung) bzw. nur ein Teil davon tatsächlich inhaliert wird. Aufgrund der medizinischen, technischen und immunbiologischen Vorteile einer lokalen Schutzimpfung ist es jedoch vorstellbar, daß diese in Zukunft auch auf dem Gebiete der aktiven Immunisierung gegen SE besondere Bedeutung gewinnt, wobei im Hinblick auf die Toxizität der SE (krankmachende Dosis: per os etwa 0,14 /ug/kg KGW bzw. aerogen etwa 0,02 /ug/kg KGW) allerdings wohl nur polymere Enterotoxoide Verwendung finden könnten.

Während der durch aktive Immunisierung mit Enterotoxinen oder Enterotoxoiden hervorgerufene Impfschutz i. a. länger als ein Jahr - wenn auch z.T. in etwas abgeschwächtem Zustand - erhalten bleibt, scheint der durch passive Immunisierung erworbene Schutz nur relativ kurze Zeit (einige Tage) wirksam zu sein. Diese Unterschiede sind darauf zurückzuführen, daß bei der passiven Immunisierung der Schutz fast ausschließlich von den Antikörpern ausgeht (welche im Blutkreislauf eine Bindung mit SE eingehen und diese dabei neutralisieren), bei der aktiven Immunisierung aber auch die dadurch induzierte zellvermittelte Immunität eine ganz wesentliche Rolle spielt. Die passive Schutzimpfung hat i. a. jedoch insofern einen beträchtlichen Vorteil gegenüber der aktiven Immunisierung, als die Schutzwirkung sofort nach der Impfung eintritt und Immunsera in ausreichend hoher Dosierung prophylaktisch-therapeutisch eingesetzt werden können. Die Anwendung von SE-Immunsera sollte jedoch - wie aus entsprechenden, in dieser Studie nicht berücksichtigten Experimenten an Affen (BERGDOLL, 1966; RAPOPORT et al., 1966; SILVERMAN, ESPESETH und SCHANTZ, 1969; NORMAN, 1973; MEYER, RHODE und KORTE, 1978) geschlossen werden kann - in erster Linie auf prophylaktische Maßnahmen beschränkt werden. Ein therapeutischer Einsatz ist zwar

in Notsituationen durchaus vorstellbar, jedoch sicher nicht immer erfolgreich, insbesondere dann, wenn die Therapie nicht mehr rechtzeitig erfolgen konnte. Voraussetzung für einen sinnvollen Einsatz von Immunsera bei Personen, von deren Einsatzbereitschaft das Leben anderer Menschen abhängt (z.B. Piloten von Verkehrsflugzeugen), sind weitere Erfahrungen auf diesem Gebiete nicht nur bei Affen, sondern auch bei Menschen. Solange z.B. keine Kenntnisse darüber vorliegen, innerhalb welcher Zeit nach SE-Aufnahme eine passive Immunisierung noch einen wirksamen Schutz vermitteln kann, dürften Behandlungen mit SE-Ak-haltigen Immunsera weiterhin vergleichsweise bedeutungslos bleiben.
SE beeinflussen - wie bereits erwähnt - nicht nur die humorale, sondern auch die zelluläre Immunität. Sie verfügen ähnlich wie Phytohämagglutinin (PHA), Concanavalin (Con A) und andere Pflanzenlektine sowie Lipopolysaccharide über die Fähigkeit, mit Zellen des Immunsystems zu reagieren und die Zellen zu einer Mitose zu stimulieren. Diese Mitogene, die für Untersuchungen über die Biochemie der Zellstimulation sehr nützlich sind (und deren Verwendung in praxi nach ROLLE und MAYR (1978) vor allem zur Behandlung bestimmter Tumoren diskutiert wird), besitzen folgende allgemeine Charakteristika: Sie binden sich gewöhnlich an mehrere Lymphozyten-Klassen (obwohl nur einige Klassen antworten) und sind polyklonal (BENACERRAF und UNANUE, 1982).
Den vorliegenden Untersuchungen ist zu entnehmen, daß die fünf seit mehr als 10 Jahren bekannten SE-Typen (A, B, C, D, E) fast ausschließlich T-Lymphozyten (T-Zellen) stimulieren. Während aber SEA vorwiegend ein Mitogen für Suppressor-T-Zellen zu sein scheint, ist SED vermutlich eines für Helfer-T-Zellen. Für die restlichen SE-Typen fehlen entsprechende Angaben, doch ist aufgrund anderer Resultate (Interferonproduktion, Immunsuppression) davon

auszugehen, daß sie ähnlich wie SEA wirken. Ein Vergleich der mitogenen Wirksamkeit der SE mit jener von Con A oder PHA, die für die Maus ebenfalls T-Zell-Mitogene sind, läßt erkennen, daß SEA wahrscheinlich das potenteste bisher bekannte Mitogen ist und auch die anderen SE-Typen in ihrer Aktivität den beiden Pflanzenlektinen überlegen sind. Es ist als gesichert anzusehen, daß die SE-induzierte Lymphozyten-Stimulation nicht durch eine unspezifische Veränderung der Lymphozytenmembran (PEAVY, ADLER und SMITH, 1970), sondern ähnlich wie bei Con A oder PHA (POWELL und LEON, 1970; NOVOGRODSKY und KATCHALKSI, 1971; ALLAN und CRUMPTON, 1973) durch eine spezifische zellgesteuerte Reaktion bedingt ist. Es existieren offenbar spezifische SE-Rezeptoren auf der Lymphozytenmembran, die sich aber von jenen für Con A oder PHA insofern unterscheiden, als sie keine Saccharide mit einer α-Mannopyranosyl-Konfiguration enthalten (SMITH und JOHNSON, 1975; WARREN, LEATHERMAN und METZGER, 1975).

T-Lymphozyten wandeln sich nach dem Kontakt mit Antigenen (wie SE) in Antigen-sensibilisierte T-Zellen um. Eine Gruppe dieser Zellen (Effektorzellen) beziehen andere Zellen (Makrophagen, polymorphkernige Leukozyten, eosinophile und basophile Leukozyten) in den zellulären Abwehrmechanismus mit ein. Daneben entwickeln sich aus Antigen-sensibilisierten T-Zellen langlebige Gedächtniszellen. Eine dritte Antigen-sensibilisierte T-Zellpopulation (Helfer-T-Zellen) wirkt bei der Ak-Produktion der B-Zellen mit, indem die T-Zellen im Antigenerkennungsstadium mit den B-Zellen kooperieren (ROLLE und MAYR, 1978). Desweiteren können Antigen-sensibilisierte T-Zellen (Suppressor-T-Zellen) die Immunantwort anderer Zellen supprimieren. Die Effektorzellen setzen i.a. auch Mediatoren (Lymphokine) frei, die antigenspezifisch oder nicht-antigenspezifisch sein können und andere Zellen zu bestimmten Reaktionen anregen, bestimmte Reak-

tionsfähigkeiten auf diese übertragen oder die Zellen zerstören können. SE-sensibilisierte T-Zellen scheiden verschiedene nicht-antigenspezifische Mediatoren aus. Von Bedeutung sind von allem der Makrophagen-Migrations-Inhibitions-Faktor (MIF) - dessen Aufgabe in vivo nach BENACERRAF und UNANUE (1982) möglicherweise darin besteht, die Phagozyten daran zu hindern, den Ort der zellulären Immunreaktion zu verlassen - und Immun-Interferon (IFN_γ). Letzteres wird in besonders großen Mengen freigesetzt, wenn die Zellen mit SEA stimuliert werden. Die anderen SE-Typen (insbesondere SED) sowie Con A oder PHA sind offensichtlich schwächere Interferon-Inducer.

Durch SE aus sensibilisierten T-Zellen freigesetztes IFN_γ unterscheidet sich von Leukozyten-Interferon (IFN_α) und Fibroblasten-Interferon (IFN_β): es wird z.B. durch Antikörper gegen IFN_α bzw. IFN_β nicht neutralisiert und im Gegensatz zu IFN_α und IFN_β bei pH 2 inaktiviert. Außerdem weisen SE-induzierte IFN_γ-Präparationen neben der antiviralen Aktivität auch eine starke antizelluläre (antitumoröse) Aktivität auf, während bei IFN_α und IFN_β nur eine ganz geringe antizelluläre Aktivität vorliegt (stattdessen aber die antivirale Potenz z.T. stärker als bei IFN_γ ausgeprägt ist). Die bisher bei Mäusen in der Tumorbekämpfung mit IFN_γ erzielten Erfolge berechtigen zu der Hoffnung, daß die Behandlung mit IFN_γ auch beim Menschen vergleichbar gute Resultate erbringt. Infolge der Artspezifität von IFN_γ kann zur Therapie beim Menschen jedoch nur humanes IFN_γ eingesetzt werden. Es sind zwar in den letzten Jahren in verschiedenen Laboratorien Verfahren zur Produktion von aus T-Zellen stammenden humanem IFN_γ in großen Mengen entwickelt worden, doch scheinen noch keine geeigneten Methoden für eine vollständige Reinigung dieses IFN_γ zur Verfügung zu stehen (WIRANOWSKA-STEWART und STEWART, 1981). Letztgenannte Autoren vermuten nämlich, daß der Reinheitsgrad des nach den bisher beschriebenen Methoden gereinigten humanen IFN_γ im Vergleich zu jenem von gereinigtem IFN_α bzw. IFN_β nur etwa

1 % beträgt. Da zur Vermeidung schädlicher Nebenwirkungen jedoch ein hoher Reinheitsgrad unbedingt erforderlich ist, stellt eine Behandlung mit humanem IFN_γ zum jetzigen Zeitpunkt wahrscheinlich noch ein nicht zu unterschätzendes Risiko dar. Neuerdings ist es indessen auch möglich, IFN_γ auf gentechnischem Wege zu produzieren, was langfristig eine - auch kostengünstigere - Herstellung von Präparationen größeren Reinheitsgrade ermöglichen dürfte. Eine Alternative zur Verabreichung von exogenem Interferon ist die Induktion einer aktiven Bildung von Interferon im Organismus. Bisher gibt es allerdings noch keine praxisreife Methode der Stimulierung der Interferonsynthese, da die im Hinblick auf die Vermeidung unerwünschter Nebenerscheinungen verwendeten niedrigen Dosen verschiedener Interferoninducer nur zu einem geringen Anstieg des Interferonspiegels führten und bei Tumorerkrankungen des Menschen ohne deutlichen Effekt blieben. Möglicherweise könnte eine Kombination von SEA in nicht toxischer Dosis (oder dessen Toxoid) und einem auf der Basis von Virusmaterialien hergestellten viralen Inducer bessere Resultate erbringen, zumal aus Experimenten an Mäusen bekannt ist, daß der antitumoröse Effekt aufgrund eines Synergismus von IFN_γ und IFN_α oder IFN_β potenziert wird.

Neben einer antiviralen und antizellulären Wirksamkeit kann Immun-Interferon mehrere Systeme und Funktionen im Organismus beeinflussen. So wird beispielweise die Phagozytose und die Aktivität von NK-Zellen gesteigert. Bei letzteren handelt es sich um im Blut normaler nicht künstlich sensibilisierter Individuen vorkommende Lymphozyten, die sich morphologisch nicht von kleinen Lymphozyten unterscheiden, jedoch weder Thy 1 noch Immunglobin- oder C 3-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen. Diese NK-Zellen können verschiedene Tumorzellen durch direkten Kontakt lysieren. Es wird davon ausgegangen, daß es sich bei der - durch Interferon gesteigerten - NK-zellvermittelten Zytotoxizität um den relevanten Effektormechanismus für die Kontrolle des Tumorwachstums in vivo

handelt, zumindest in bezug auf virusbedingte Tumoren. Weitere Untersuchungen über diesen neuentdeckten Effektormechanismus werden vielleicht dazu beitragen, die bisherigen Schwierigkeiten zu beseitigen, die sich den Bemühungen entgegenstellten, die Tumorresistenz mit dem Ausprägungsgrad anderer meßbarer Effektorfunktionen zu korrelieren (BENACERRAF und UNANUE, 1982).
Schließlich hat IFN_γ eine wesentliche Bedeutung für die Steuerung der Immunreaktion; unter entsprechenden Bedingungen kann IFN_γ nämlich die Ak-Bildung in vivo und in vitro hemmen. Wahrscheinlich stimulieren Interferone - sofern sie in ausreichenden Mengen gebildet wurden - Suppressor-Zellen (möglicherweise Null-Zellen[x]). Letztere produzieren dann einen Suppressor-Faktor, der die Antwort von B-Zellen hemmt und infolgedessen für die Immunsuppression verantwortlich ist. Geringe Interferonmengen scheinen allerdings keine Immunsuppression zu bedingen und auch nicht (zumindest nicht allein) für die bei SED beobachtete Steigerung der Immunantwort verantwortlich zu sein. Es ist daher in Betracht zu ziehen, daß auch andere von SE (bzw. Mitogenen allgemein) induzierte Mechanismen für die Steuerung der Immunreaktion gegenüber thymusabhängigen Antigenen eine Rolle spielen. Auch wenn noch nicht endgültig geklärt ist, um welche Reaktionsmechanismen es sich handelt, so kann doch vermutet werden, daß die immunsuppressive Wirkung von SE - welche bei SEA am stärksten ausgeprägt ist - auch durch eine Aktivierung von Suppressor-T-Zellen bzw. die immunsteigernde Wirkung - welche insbesondere bei SED zu beobachten ist - durch eine Aktivierung von Helfer-T-Zellen zustandekommen kann. Die unterschiedlichen Effekte von SEA und SED erklären sich möglicherweise so, daß SEA ein starker Aktivator von Suppressor-T-Zellen (nicht jedoch von Helfer-T-Zellen), SED aber umgekehrt ein starker Aktivator von Helfer-T-Zellen (nicht jedoch von Suppressor-T-Zellen) ist und die Immunantwort stets ein Spiegelbild des Verhältnisses

x) nach JOHNSON und BLALOCK (1980)

Helfer-T-Zellen zu Suppressor-T-Zellen darstellt. Der Angriffspunkt für Suppressor-T-Zellen bei der Immunantwort hat sich noch nicht eindeutig festlegen lassen, obwohl in manchen Systemen gezeigt werden konnte, daß Suppressor-T-Zellen die Ak-bildung gegen thymusabhängige Antigene durch Einflußnahme auf die Aktivität spezifischer Helfer-T-Zellen blockieren können. Die Wirkung anderer Suppressor-T-Zellen scheint sich auf B-Zellen und Plasmazellen zu konzentrieren und die Synthese von Immunglobulinen zu unterdrücken (BENACERRAF und UNANUE, 1982).

8. Zusammenfassung

Den im Rahmen dieser Literaturstudie gesichteten Publikationen kann folgendes entnommen werden:

1. Bei Staphylokokken-Enterotoxinen (SE), von denen bisher sechs sich serologisch unterscheidende Typen (A, B, C, D, E, F,) bekannt sind, handelt es sich um Antigene, die die humorale und zellvermittelte Immunantwort beeinflußen.

2. Natürlich erworbene Antikörper (Ak) können bei Menschen nach Staphylokokken-Infektionen sowie Staphylokokken-Lebensmittelvergiftungen auftreten; außerdem sind sie gehäuft bei Personen anzutreffen, die in Laboratorien mit der Gewinnung und Reinigung von SE beschäftigt sind.
Eine aktive Immunisierung mit gereinigten Enterotoxinen oder Enterotoxoiden - evtl. mit Zusatz von Adjuvantien - wird bisher bei Versuchstieren (i.d.R. Kaninchen) fast ausschließlich für die Herstellung von diagnostischen Testseren vorgenommen und vereinzelt als aktive Schutzimpfung (bei Affen im Rahmen von Belastungsversuchen). Bei Menschen ist letzteres ebenso wie eine passive Schutzimpfung unüblich, aber vorstellbar.
Der durch aktive Immunisierung mit Enterotoxinen oder Enterotoxoiden aufgebaute Impfschutz ist offensichtlich besser als die natürlich erworbene Immunität. Dabei ist die Anwendung der - allerdings relativ toxischen - Enterotoxine jener von Toxoiden vorzuziehen, da der Immunitätszustand belastungsfähiger ist und die Schutzwirkung früher eintritt. Die parenterale Applikation von Enterotoxinen oder Enterotoxoiden scheint effektiver zu

sein als die lokale (per os, per Aerosol). SEA ist wahrscheinlich ein schlechteres Antigen als SEB und SEC; entsprechende Aussagen über die anderen Typen fehlen.

3. SE sind effektive T-Zell-Mitogene. Vermutlich sind alle SE-Typen, insbesondere aber SEA, stärker mitogen wirksam als Concanavalin A (Con A) oder Phytohämagglutinin (PHA).
SE-sensibilisierte T-Zellen setzen verschiedene nichtantigenspezifische Mediatoren - Lymphokine - frei (z.B. Makrophagen-Migrations-Inhibitionsfaktor, Immun-Interferon, Interferon-Inhibitor).
SEA ist ein stärkerer Interferon-Inducer als die anderen SE-Typen (insbesondere SED) sowie Con A oder PHA. Das Immun-Interferon (IFN_γ) weist starke antizelluläre (antitumoröse), aber auch antivirale Eigenschaften auf. Durch Kombination von IFN_γ und IFN_α (Leukozyten-Interferon) oder IFN_β (Fibroblasten-Interferon) läßt sich der therapeutische Effekt erheblich steigern.

4. SE können die Ak-Bildung in vitro und in vivo entweder verstärken oder hemmen. So bewirkt SEA eine Immunsuppression, die erheblich stärker ist als jene durch Con A oder PHA. SEB, SEC und SEE (letzteres nur in Konzentrationen von mindestens 0,01 µg/ml) sind etwas weniger immunsuppressiv als SEA. SED und SEE (letzteres in Konzentration von weniger als 0,01 µg/ml) wirken demgegenüber immunsteigernd. Offensichtlich besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Stärke der SE-induzierten Interferonproduktion und der Steuerung der Immunreaktion.

Summary

The following data can be taken from the publications screened for this literary study:

1. Staphylococcal enterotoxins (SE) are antigens, which influence the humoral and cell-mediated immune response. This applies to all serological types (A, B, C, D, E, F) identified till now.

2. Naturally acquired antibodies (Ab) can appear in the sera of persons either as a result of consuming food containing SE or from staphylococcal infections by enterotoxigenic staphylococci. Moreover Ab can frequently be found in the sera of laboratory personnel exposed to SE work (e. g. production and purification of SE).
An active immunization using purified enterotoxins - often mixed with adjuvants - is carried out routinely with laboratory animals, predominantly with rabbits for the production of diagnostic test-sera and very rarely with monkeys for the development of a protection against SE (with regard to the evaluation of resistance to SE).
Active or passive immunization of man against SE are unusual, but seem to be practicable.
Obviously the protection against SE acquired by active immunization with enterotoxins or enterotoxoids is more effective than that by naturally acquired Ab. The administration of the relatively toxic enterotoxins instead of enterotoxoids has the advantage of a stronger and earlier protection. The parenteral administration of enterotoxins or enterotoxoids seems to be more effective than the local one (oral, per aerosol). Probably SEA is less antigenic than SEB and SEC; Informations about the degree of antigenicity of the other SE-types could not be found.

3. SE are effective T-cell-mitogens. Presumably all SE-types, especially SEA, are more potent mitogens than Concanavalin A (Con A) or Phytohemagglutinin (PHA). SE-sensibilized T-cells release various non-antigen-specific mediators - lymphokines - (e. g. macrophage migration inhibition factor, immune interferon, interferon inhibitor factor). SEA is a more potent interferon-inducer than the other SE-types (especially SED), Con A or PHA. Immune interferon preparations (IFN_γ) have anticellular and antiviral activity. The combination of IFN_γ with IFN_α (leukocyte interferon) or IFN_β (fibroblast interferon) potentiates the therapeutic effect considerably.

4. SE can have enhancing or suppressive effects on the in vitro or in vivo Ab-response. SEA is a superior inhibitor of immune response than either Con A, PHA or SEB, SEC and SEE. SED and SEE (the latter one only in concentrations of less than 0.01 µg/ml) seem to enhance the Ab-response. Obviously SE-induced immune interferon can play an important role in the regulation of the immune response.

9. Literaturverzeichnis

ADEKEYE, D. (1980):
Enterotoxin production by strains of Staphylococcus aureus isolated from animals and man in Nigeria.
Vet. Microbiology 5, 143 - 150.

ALLAN, D. und M.J. CRUMPTON (1973):
Phytohemagglutinin-lymphocyte interaction.
Exp. Cell. Res. 78, 271 - 278.

ANGGARD, E. und C.E. JONSSON (1971):
Efflux of prostaglandins in lymph from scalded tissue.
Acta Physiol. Scand. 81, 440 - 447.

ARANEO, B.A., P. MARRAK und J.W. KAPPLER (1977):
Functional heterogeneity among the T-derived lymphocytes of the mouse.
J. Immunol. 119, 765 - 771.

ARCHER, D.L. und H.M. JOHNSON (1978):
Blockade of mitogen induction of the interferon lymphokine by a phenolic food additive metabolite.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 157, 684 - 687.

ARCHER, D.L., J.A. BUKOVIC-WESS und B.G. SMITH (1977):
Suppression of macrophage-dependent T-lymphocyte function(s) by gallic acid, a food additive metabolite.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 156, 465 - 469.

ARCHER, D.L., J.A. WESS und H.M. JOHNSON (1981):
Inverse relationship between immune interferon induction and mitogen effects on the maturation of the primary antibody response.
Immunopharmacology 3, 71 -81.

ARCHER, D.L., B.G. SMITH, J.T. ULRICH und H.M. JOHNSON (1979):
Immune interferon induction by T-cell mitogens involves different T-cell subpopulations.
Cell. Immunol. 48, 420 - 426.

ARCHER, D.L., J.A. WESS, L.O. KAYLOR, S. COX und G.K. MURTHY (1978):
Induction of early maturation of the thymus-dependent, primary in vitro antibody response by staphylococcal enterotoxin D.
Abstr. Ann. Meet. Am. Soc. Microbiol., p. 26.

AVENA, R.M. und M.S. BERGDOLL (1967):
Purification and some physicochemical properties of enterotoxin C, Staphylococcus aureus strain 361.
Biochemistry 6, 1474 - 1480.

BALJER, G., J.SAILER und A. MAYR (1978):
Vergleichende Untersuchungen über eine lokale Immunisierung gegen Clostridium tetani und Clostridium novyi.
Wehrmed. Mschr. 22, 48 -51.

BALJER, G., H. MEILER, J. SAILER und A. MAYR (1976):
Eine neue Möglichkeit der "non-parenteralen" (lokalen) Impfung: Die Immunisierung über die Wunde.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 236, 308 - 315.

BALJER, G., H. STARFLINGER, K.-H. SORG, J. SAILER und A. MAYR (1975):
Experimentelle Untersuchungen zur oralen Immunisierung mit Tetanus-Toxoid.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 232, 488 - 498.

BEISEL, W.R. (1972):
Pathophysiology of staphylococcal enterotoxin, type B (SEB), toxemia after intraveneous administration to monkeys.
Toxicon 10, 433 - 440.

BENACERRAF, B. und E.R. UNANUE (1982):
Immunologie - ein Kurzlehrbuch, übersetzt von HAHN, H. und S.H.E. KAUFMANN.
Walter de Gruyter Verlag, Berlin - New York.

BENNETT, R.W. (1978):
Antibody production and antigenicity of heat altered staphylococcal enterotoxin.
Abstr. Ann. Meet. Am. Soc. Microbiol., p. 189.

BENNETT, R.W., J.G. BRADSHAW und W.T. AMOS (1977):
Biological and serological activities of heated staphylococcal enterotoxin A.
Abstr. Ann. Meet. Am. Soc. Microbiol., p. 257.

BENNETT, R.W., A.E. DORSEY und W.T. AMOS (1971):
Determination of type specific antibodies to staphylococcal enterotoxins in human sera.
Bacteriol. Proc., p. 18.

BERGDOLL, M.S. (1966):
Immunization of rhesus monkeys with enterotoxoid B.
J. Infect. Dis. 116, 191 - 196.

DERSELBE (1968):
Persönliche Mitteilung.

DERSELBE (1970):
Enterotoxins. In: MONTIE, T.C., S. KADIS und S.J. AJL (1970): Microbial toxins. Vol. 3, 265 - 326. Academic Press, New York und London.

DERSELBE (1972):
The enterotoxins. In: COHEN, J.O. (1972): The staphylococci. Wiley-Interscience, New York, London, Sidney, Toronto, 301 - 331.

DERSELBE (1977):
Immunological aspects of staphylococcal enterotoxins. In: CATSIMPOOLAS, N. (1977): Immunological aspects of foods.
The AVI Publishing Company, Westport, Connecticut, 199 - 220.

DERSELBE (1979):
Staphylococcal intoxications. In: RIEMANN, H. und F.L. BRYAN (1979): Food-borne infections and intoxications. 2. Auflage, Academic Press, New York, San Francisco und London, 443 - 494.

DERSELBE (1980):
Persönliche Mitteilung.

BERGDOLL, M.S. und R.N. ROBBINS (1973):
Characterization of types of staphylococcal enterotoxins.
J. Milk Food Technol. 36, 610 - 612.

BERGDOLL, M.S., C.R. BORJA und R.M. AVENA (1965):
Identification of a new enterotoxin as enterotoxin C.
J. Bact. 90, 1481 - 1485.

BERGDOLL, M.S., J.-Y. HUANG und E.J. SCHANTZ (1974):
Chemistry of the staphylococcal enterotoxins.
J. Agr. Food Chem. 22, 9 - 13.

BERGDOLL, M.S., H. SUGIYAMA und G.M. DACK (1959):
Staphylococcal enterotoxin. I. Purification.
Arch. Biochem. Biophys. 85, 62 - 69.

BERGDOLL, M.S., M.J. SURGALLA und G.M. DACK (1959):
Staphylococcal enterotoxin: Identification of a specific precipitating antibody with enterotoxin-neutralizing property.
J. Immunol. 83, 334 - 338.

BERGDOLL, M.S., C.R. BORJA, R.N. ROBBINS und K.F. WEISS (1971):
Identification of enterotoxin E.
Infect. Immun. 4, 593 - 595.

BERGDOLL, M.S., F.S. CHU, I.-Y. HUANG, C. ROWE und T. SHIH (1965):
Staphylococcal enterotoxin B. III. The physico-chemical properties and the N- and C-terminal amino-acid sequences.
Arch. Biochem. Biophys. 112, 104 - 110.

BERGDOLL, M.S., B.A. CRASS, R.F. REISER, R.N. ROBBINS und J.P. DAVIS (1981):
A new staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F, associated with toxic-shock-syndrome Staphylococcus aureus isolates.
Lancet, 1017 - 1021 und 1118.

BIOZZI, G., C. STIFFEL, D. MOUTON, Y. BOUTHHILLIER und C. DECREUSEFOND (1968):
A kinetic study of antigen producing cells in spleen of mice immunized intravenously with sheep erythrocytes.
Immunol. 14, 7 - 20.

BLALOCK, J.E. und S. BARON (1977):
Interferon-induced transfer of viral resistance between animal cells.
Nature 269, 422 - 426.

BLALOCK, J.E., J. GEORGIADES und H.M. JOHNSON (1979):
Immune interferon-induced transfer of viral resistance.
J. Immunol. 122, 1018 - 1021.

BLALOCK, J.E., J.A. GEORGIADES, M.P. LANGFORD und H.M. JOHNSON (1980):
Purified human immune interferon has more potent anticellular activity than fibroblast or leukocyte interferon.
Cell. Immunol. 49, 390 - 394.

BLOOM, B.R. und B. BENNETT (1966):
Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity.
Science 153, 80 - 82.

BOCKMAN, R.S. (1981):
Prostaglandins. In: HADDEN, J.W. und W.E. STEWART (1981):
The lymphokine: biochemistry and biological activity.
S. 367 - 395.
The Humana Press Inc.

BORJA, C.R. und M.S. BERGDOLL(1967):
Purification and partial characterization of entero-toxin C produced by Staphylococcus aureus strain 137.
J. Biochem. 6, 1467 - 1473.

BORJA, C.R., E. FANNING, J.-Y. HUANG und M.S. BERGDOLL (1972):
Purification and some physicochemical properties of staphylococcal enterotoxin E.
J. Biol. Chem. 247, 2456 - 2463.

BOURNE, H.R., L.M. LICHTENSTEIN und K.L. MELMON (1972):
Pharmacologic control of allergic histamine release in vitro: evidence for an inhibitory role of 3'5'adenosine monophosphate in human leukocytes.
J. Immunol. 108, 695 - 705.

BOURNE, H.R., L.M. LICHTENSTEIN, K.L. MELMON, C.S. HENNEY, Y. WEINSTEIN und G.M. SHEARER (1974):
Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP.
Science 184, 19 - 28.

BRADSTREET, C.M.P., M.W. DIGHERO, R.J. GILBERT und A.A. WIENEKE (1977):
Raising antibodies to staphylococcal enterotoxins A and B.
J. Appl. Bact. 42, 117 - 122.

BRANDIS, H. (1975):
Einführung in die Immunologie. Übersetzt von TRINCKER, I. 1. Auflage.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

BRUNSON, K.W. und D.W. WATSON (1974):
Pyrogenic specificity of streptococcal exotoxins, staphylococcal enterotoxin and gram-negative endotoxin.
Infect. Immun. 10, 347 - 351.

BUNDSCHUH, G. und B. SCHNEEWEISS (1976):
Immunologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart und New York.

DIESELBEN (1979):
Immunologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York.

BURBIANKA, M. (1956):
The antigenic properties of enterotoxin -a toxic agent appearing in staphylococcal cultures.
Acta Microbiol. Polon. 5, 245 - 251.

BUXSER, S. und F.F. BONVENTRE (1981):
Staphylococcal enterotoxins fail to disrupt membrane integrity or synthetic functions of Henle 407 intestinal cells.
Infect. Immun. 31, 829 - 934.

CADES, J.S. und L. SPERO (1978):
Unveröffentlichte Ergebnisse.
Zit. nach: SPERO, L. und B.A. MORLOCK (1978).

CASMAN, E.P. (1960):
Further serological studies on staphylococcal enterotoxin.
J. Bact. 79, 849 - 856.

DERSELBE (1967):
Staphylococcal foodpoisoning.
Health Lab. Sci. 4, 199 - 206.

CASMAN, E.P. und R.W. BENNETT (1964):
Production of antiserum for staphylococcal enterotoxin.
Appl. Microbiol. 12, 363 - 367.

CASMAN, E.P., M.S. BERGDOLL und J. ROBINSON (1963):
Designation of staphylococcal enterotoxins.
J. Bact. 85, 715 - 716.

CASMAN, E.P., R.W. BENNETT, A.E. DORSEY und J.A. ISSA (1967):
Identification of a fourth staphylococcal enterotoxin, enterotoxin D.
J. Bact. 94, 1875 - 1882.

CASSIDY, P.S., H.R. SIX und S. HARSHMAN (1974):
Biological properties of staphylococcal alpha-toxin.
Biochim. Biophys. Acta 332, 413 - 423.

CHANG, H.-C. und M.S. BERGDOLL (1979):
Purification and some physicochemical properties of staphylococcal enterotoxin D.
Biochemistry 18, 1837 - 1942.

CHANG, P.-C., Y. YANO, M. DIGHTON und N. DICKIE (1971):
Fractionation of staphylococcal enterotoxin C_2 by isoelectric focusing.
Can. J. Microbiol. 17, 1367 - 1372.

CHEN, D.M. und G. DISABATO (1976):
Further studies on the thymocyte stimulating factor.
Cell. Immunol. 22, 211.

CHEN, S.E., C.S. TSE, J.L. BERNSTEIN und D. ARCHER (1980):
In vivo suppression and enhancement of the murine homocytotropic antibody response by staphylococcal enterotoxin A.
Int. Archs. Allergy appl. Immun. 63, 470 - 472.

CHU, F.S., K. THADHANI, E.J. SCHANTZ und M.S. BERGDOLL (1966):
Purification and characterization of staphylococcal enterotoxin A.
Biochemistry 5, 3281 - 3289.

COLLINS, W.S., J.F. METZGER und A.D. JOHNSON (1972):
A rapid solid phase radioimmunoassay for staphylococcal B enterotoxin.
J. Immunol. 108, 852 - 856.

COLLINS, W.S., A.D. JOHNSON, J.F. METZGER und R.W. BENNETT (1973):
Rapid solid-phase radioimmunoassay for staphylococcal enterotoxin A.
Appl. Microbiol. 25, 774 - 777.

COOPERBAND, S.R. und J.A. GREEN (1971):
In: BLOOM, B.R. und P.R. GLADE (1971): In vitro methods in cell-mediated immunity.
Academic Press, New York, 381 - 400.

CRAIG, C.P., S.J. NORMANN, V. Mc GANN und W.S. IRVIN (1971):
Chemotactic activity generated by staphylococcal enterotoxin B.
Infect. Immun. 3, 94 - 99.

CRANE, J.L., L. GLASGOW, E.R. KERN und J.S. YOUNGNER (1978):
Inhibition of murine osteogenic sarcomas by treatment with type I or type II interferon.
J. Natl. Cancer Inst. 61, 871 - 874.

CRAWLEY, G.J., J. GRAY, W.A. LEBLANG und J.W. BLANCHARD (1966):
Blood binding, distribution and excretion of staphylococcal enterotoxin in monkeys.
J. Infect. Dis. 116, 48 - 56.

CRUNKHORN, P. und A.L. WILLIS (1971):
Cutaneous reactions to intradermal prostaglandins.
Br. J. Pharmacol. 41, 49 - 56.

DACK, G.M., E.O. JORDAN und O. WOOLPERT (1931):
Attempts to immunize human volunteers with Staphylococcus filtrates that are toxic to man when swallowed.
J. Prevent. Med. 5, 151 - 159.

DANGERFIELD, H.G. (1973):
Effect of enterotoxins after ingestion by humans.
Vortrag, Annual Meeting Am. Soc. Microbiol.

DAVID, J.R. (1966):
Delayed hypersensitivity in vitro and its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 56, 72 - 77.

DAVID, J.R., H.S. LAWRENCE und L. THOMAS (1964):
Delayed hypersensitivity in vitro. II. Effect of sensitive cells on normal cells in the presence of antigen.
J. Immunol. 93, 274 - 282.

DAVID, J.R., S. AL-ASKARI, H.S. LAWRENCE und L. THOMAS (1964):
Delayed hypersensitivity in vitro. I. The specifity of inhibition of cell migration by antigens.
J. Immunol. 93, 264 - 273.

DAVIS, B.D., R. DULBECCO, H.N. EISEN und H.S. GINSBERG (1980):
Microbiology.
HARPER und ROW, Publishers, Hagerstown, Maryland.

DAVISON, E., G.M. DACK und W.E. CRARY (1938):
Attempts to assay the enterotoxic substance produced by staphylococci by parenteral injection of monkeys and kittens.
J. Infect. Dis. 62, 219 - 223.

DAYHOFF, M. (1972):
Atlas Protein Sequence Struc. 5, D 227, zit. nach:
BERGDOLL, M.S., I.- Y. HUANG und E.J. SCHANTZ (1974).

DIENER E. (1979):
Meeting report:
The second international lymphokine workshop.
Cell. Immunol. 48, 427 - 432.

DOLMAN, C.E. (1936):
A small outbreak of staphylococcal food poisoning in Vancouver.
Can. J. Public Health 27, 494 - 497.

DOLMAN, C.E. (1943):
Bacterial food poisoning.
Part II.
Can. J. Public Health 34, 205 - 235.

DOLMAN, C.E. (1944):
Antigenic properties of Staphylococcus enterotoxin.
Can. J. Public Health 35, 337 - 351.

DOLMAN, C.E. und R.J. WILSON (1938):
Experiments with staphylococcal enterotoxin.
J. Immunol. 35, 13 - 30.

DONELLY, C.B., J.E. LESLIE, L.A. BLACK und K.H. LEWIS (1967):
Serological identification of enterotoxinogenic staphylococci from cheese.
Appl. Microbiol. 15, 1382 - 1387.

DONNELLY, R.P. und T.J. ROGERS (1981):
Immunsuppression induced by staphylococcal enterotoxin.
Abstr. Ann. Meet. Am. Soc. Microbiol., p. 19.

DUMONDE, D.C. (1967):
Role of the macrophage in delayed hypersensitivity.
Brit. Med. Bull. 23, 9 - 14.

DUMONDE, D.C., W.T. HOWSON und R.A. WOLFSTENCROFT (1968):
The role of macrophages and lymphocytes in reactions of delayed hypersensitivity.
In: MIESCHER, P.A. und P. GRABAR, Immunpathology: Vth International Symposium, Schwabe, Basel, p. 263.

DUMONDE, D.C., R.A. WOLFSTENCROFT, G.S. PANAYI, M. MATTHEW, J. MORLEY und W.T. HOWSON (1969):
Lymphokines: non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation.
Nature 224, 38 - 42.

DUTTON, R.W. (1972):
Inhibitory and stimulation efffects of concanavalin A on the response of mouse spleen cell suspension to antigen. I. Characterization of the inhibitory cell activity.
J. Exp. Med. 136, 1445 - 1460.

EASMON, C.S.F. und A.A. GLYNN (1979):
The cellular control of delayed hypersensitivity to Staphylococcus aureus in mice.
Immunology 38, 103 - 108.

EINÖDER, T. (1979):
Der Nachweis von Antikörpern gegen Staphylokokken-Enterotoxin B mittels Agar-Gel-Präzipitation, ELISA und RIA nach parenteraler und aerogener Immunisierung von Kaninchen.
Med. Vet. Diss., München.

EVINGER, M., M. RUBINSTEIN und S. PESTKA (1979):
The growth-inhibitory activity of human leukocyte interferon. In: KAHN, A., O. HILL und G.L. DORN:
Interferons: properties and clinical uses.
Leland Fikes Foundation Press, Wadley Institute of Molecular Medicine, Dallas, Texas, p. 249.

FELLENBERG, R. von (1978):
Kompendium der allgemeinen Immunologie.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.

FELSENFELD, O. und N. NASUNIYA (1964):
Staphylococcal antitoxin values in the sera of permanent residents and visitors in Thailand.
J. Trop. Med. Hyg. 67, 300 - 303.

FERRARIS, V.A. und F.R. DE RUBERTIS (1974):
Release of prostaglandin by mitogen- and antigen-stimulated leukocytes in culture.
J. Clin. Invest. 54, 378 - 386-

FEY, H. (1978):
Staphylokokken-Enterotoxine in Lebensmitteln und deren Nachweis.
Chemische Rundschau 31, 6 - 8.

FLEISCHMANN, W.R., K.M. KLEYN und S. BARON (1980):
Potentation of antitumor effect of virus-induced interferon by mouse immune interferon preparations.
J. Nat. Cancer Inst. 65, 963 - 966.

FLEISCHMANN, W.R., J.A. GEORGIADES, L.C. OSBORNE, F. DIANZANI und H.M. JOHNSON (1979):
Induction of an inhibitor of interferon action in a mouse lymphokine preparation.
Infect. Immun. 26, 949 - 955.

FRIEDMAN, M.E. (1968):
Inhibition of staphylococcal enterotoxin B formation by cell wall blocking agents and other compounds.
J. Bact. 95, 1051 - 1055.

FRIEDMAN, M.E. und J.D. WHITE (1965):
Immunofluorescent demonstration of cell-associated staphylococcal enterotoxin B.
J. Bact. 89, 1155 - 1159.

FRIEDMANN, R.M. (1977):
Antiviral activity of interferons.
Bacterial. Rev. 41, 543 - 567.

GANONG, W.F. (1974):
Lehrbuch der Medizinischen Physiologie. Übersetzt von AUERSWALD, W., B. BINDER, A. HAIDENTHALER und J. MILCZOCH. Dritte Auflage.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York.

GENIGEORGIS, C. und W.W. SADLER (1966):
Immunofluorescent detection of staphylococcal enterotoxin B. I. Detection in culture media. II. Detection in foods.
J. Food Sci. 31, 441 - 449 und 605 - 609.

GENIGEORGIS, C.G., G. SAKAGUCHI und H. RIEMANN (1973):
Assay methods for Clostridium perfringens type A enterotoxin.
Appl. Microbiol. 26, 111 - 115.

GENIGEORGIS, C.G., M.S. FODA, A. MANTIS und W.W. SADLER (1971):
Effect of sodium chloride and pH on enterotoxin C production.
Appl. Microbiol. 21, 862 - 866.

GEORGIADES, J.M., M.P. LANGFORD, G.J. STANTON und H.M. JOHNSON (1979):
Purification and potentiation of human immune interferon activity.
IRCS Med. Sci. 7, 559.

GERY, I. und R.E. HANDSCHUHMACHER (1974):
Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. III. Properties of the mediator(s) from adherent cells.
Cell. Immunol. 11, 162 - 168.

GISLER, R.H., P. LINDAHL und J. GRESSER (1974):
Inhibition of the primary in vitro antibody response by interferon.
J. Immunol. 113, 438 - 444.

GREAVES, M., G.JANOSSY und M. DOENHOFF (1974):
Selective triggering of human T and B lymphocytes in vitro by polyclonal mitogens.
J. Exptl. Med. 140, 1 - 18.

GREAVES, M., J. SONDERGAARD und W. Mc DONALD-GIBSON (1971):
Recovery of prostaglandins in human cutaneous inflammation.
Br. Med. J. 2, 258 - 260.

GREEN, J.A., S.R. COOPERBAND, J.A. RUTSTEIN und S. KIBRICKS (1970):
Inhibition of target cell prolifertation by supernatants from cultures of human peripheral lymphocytes.
J. Immunol. 105, 48 - 54.

GRESSER, J. (1977):
On the varied biologic effects of interferon.
Cell. Immunol. 34, 406 - 415.

GRUBER, J. und G.G. WRIGHT (1969):
Ammonium sulfate coprecipitation antibody determination with purified staphylococcal enterotoxins.
J. Bact. 99, 18 - 24.

HADDEN, J.W. und W.E. STEWART (1981):
The lymphokine: biochemistry and biological activity. CLIFTON, N.J., p. 464.
The Humana Press Inc.

HALL, H.E., R. ANGELOTTI und K.H. LEWIS (1963):
Quantitative detection of staphylococcal enterotoxin B in food by geldiffusion methods.
Publ. Health Rep. 78, 1089 - 1098.

HALLANDER, H.O. (1966):
Purification of staphylococcal enterotoxin B.
Acta path. et microbiol. scandinav. 67, 117 - 132.

HENNEY, C.C., H.R. BOURNE und L.M. LICHTENSTEIN (1972):
The role of cyclic 3'5'adenosine monophosphate in the specific cytolytic activity of lymphocytes.
J. Immunol. 108, 1526 - 1534.

HENRIKSEN, O. (1980):
Heterogeneity of mouse interleukins.
FEBS Lett. 121, 157 - 160.

HERON, I., M. HOKLAND, A. MOLLER-LARSEN und K. BERG (1979):
The effect of interferon on lymphocyte-mediated effector cell functions: selective enhancement of natural killer cells.
Cell. Immunol. 42, 183 - 187.

HILKER, J.S., W.R. HEILMAN, P.L. TAN, C.B. DENNY und C.W. BOHRER (1968):
Heat inactivation of enterotoxin A from Staphylococcus aureus in veronal buffer.
Appl. Microbiol. 16, 308 - 310.

HILL, J.H. und P.A. WARD (1969):
C'3 leukotactic factors produced by tissue protease.
J. Exp. Med. 130, 189 - 206.

HODOVAL, L.F., M.I. RAPOPORT und W.R. BEISEL (1966):
A radiobioassay for staphylococcal enterotoxin B antitoxin.
J. Lab. Clin. Med. 68, 678 - 685.

HOLBROOK, R. und A.C. BAIRD-PARKER (1975):
Serologic methods for the assay of staphylococcal enterotoxins.
in: BOARD, R.G. und D.W. LOVELOCK: Some methods for microbiological assay.
Soc. App. Bact. Techn. Series 8, 107 - 128, Academic Press London, New York und San Francisco.

HORTON, J.E., L.G. RAISZ, H.A. SIMMONS, J.J. OPPENHEIM und S.E. MERGENHAGEN (1972):
Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes.
Science 177, 793 - 795.

HUANG, I.-Y. und M.S. BERGDOLL (1970):
The primary structure of staphylococcal enterotoxin B. III. The cyanogen bromide peptides of reduced and aminoethylated enterotoxin B and the complete amino acid sequence.
J. Biol. Chem. 245, 3518 - 3525.

HUANG, I.-Y., E. SCHANTZ und M.S. BERGDOLL (1975):
The amino acid sequence of the staphylococcal enterotoxins.
Jap. J. Med. Sci. Biol. 28, 73 - 75

HUANG, I.-Y., T. SHIH, C.R. BORJA, R.M. AVENA und M.S. BERGDOLL (1967):
Amino acid composition and terminal amino acids of staphylococcal enterotoxin C.
Biochemistry 6, 1480 - 1484.

IRVIN, W.S. und R.G. SHERRY (1970):
The in vitro inhibition of guinea pig macrophage migration by staphylococcal enterotoxin B (SEB).
Clin. Res. 18, 426.

ISAACS, A. und J. LINDEMANN (1957):
Virus interference. I. The interferon.
Proc. R. Soc. London Ser. B 147, 258 - 273.

JELJASZEWICZ, J., S. SMIGIELSKI und W. HRYNIEWICZ (1978):
Biological effects of staphylococcal and streptococcal toxins. In: JELJASZEWICZ, J. und T. WADSTRÖM (1978): Bacterial toxins and cell membranes.
Academic Press Inc., London, 185 - 227.

JERNE, N.K., A.A. NORDIN und C. HENRY (1963):
The agar plaque technique for recognizing antibody producing cells. Zitiert nach BRANDIS, H. (1975), S. 193.

JOHNSON, H.M. (1977):
Cyclic AMP regulation of mitogen-induced interferon production and mitogen suppression of immune response.
Nature 265, 154 - 155.

DERSELBE (1978):
Differentiation of the immunosuppressive and antiviral effects of interferon.
Cell. Immunol. 36, 220 - 230.

JOHNSON, H.M. und S. BARON (1976 a):
The nature of the suppressive effect of interferon and interferon inducers on the in vitro immune response.
Cell. Immunol. 25, 106 - 115.

DIESELBEN (1976 b):
Interferon: effects on the immune response and the mechanism of activation of the cellular response.
Crit. Rev. Biochem. 4, 203 - 207.

DIESELBEN (1977):
Evaluation of effects of interferon and interferon inducers on the immune response.
Pharmacol. Ther. (A) 1, 349 - 367.

DIESELBEN (1978):
Effect of low levels of riponucleotides on mitogen and virus. In: STINEBERG, W.R. und P.C. CHAPPLE (1978): Human interferon-production and clinical use.
Plenum Press, New York - London.

JOHNSON, H.M. und J.E. BLALOCK (1980):
Interferon immunosuppression: mediation by a suppressor factor.
Infect. Immun. 29, 301 - 305.

JOHNSON, H.M. und J.A. BUKOVIC (1975):
Staphylococcal enterotoxin A inhibition of the primary in vitro antibody response to a thymus-independent antigen.
IRCS Med. Sci. 3, 398.

JOHNSON, H.M. und K. OHTSUKI (1979):
Suppression of in vitro antibody response by ribosome associated factor(s) from interferon treated cells.
Cell. Immunol. 44, 125 - 130.

JOHNSON,H.M., J.E. BLALOCK und S. BARO (1977):
Separation of mitogen-induced suppressor and helper cell activities during inhibition of interferon production by cyclic AMP.
Cell. Immunol. 33, 170 - 179.

JOHNSON, H.M., J.A. BUKOVIC und S. BARON (1975):
Interferon inhibition of the primary in vitro antibody response to a thymusindependent antigen.
Cell. Immunol. 20, 104 - 109.

JOHNSON, H.M., J.A. BUKOVIC und P.E. KAUFFMAN (1972):
Antigenic cross-reactivity of staphylococcal enterotoxins.
Infect. Immun. 5, 645 - 647.

JOHNSON, H.M., G.J. STANTON und S. BARON (1977):
Relative ability of mitogens to stimulate production of interferon by lymphoid cells and to induce suppression of the in vitro immune response.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 154, 138 - 141.

JOZEFCZYK, Z. (1973):
Presence of antienterotoxins A and B in human serum in staphylococcal infection. In: JELJASZEWICZ, J.:
Staphylococci and staphylococcal infections.
Contributions to Microbiology and Immunology 1,
448 - 449.
S. Karger Verlag, Basel und München.

DERSELBE (1974):
Specific human antibodies to enterotoxin A, B und C_1 of Staphylococcus: their increased synthesis in staphylococcal infection.
J. Infect. Dis. 130, 1 - 7.

DERSELBE (1976):
Antitoxic immunity in man infected with Staphylococcus aureus. In: JELJASZEWICZ, J.: Staphylococci and staphylococcal diseases, p. 917 - 924.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart und New York.

JOZEFCZYK, Z., R.N. ROBBINS, J.M. SPITZ und M.S. BERGDOLL (1980):
Antibodies to staphylococcal enterotoxin in laboratory personnel.
J. Clin. Microbiol. 11, 438 - 439.

KALEY, G. und R. WEINER (1971):
Prostaglandin E_1: a potential mediator of the inflammatory response.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 338 - 350.

KAPLAN, J. (1972):
Staphylococcal enterotoxin B induced release of macrophage migration inhibition factor from normal lymphocytes.
Cell. Immunol. 3, 245 - 252.

KAPPLER, J.W. und P. MARRAK (1975):
Functional heterogeneity among the T-derived lymphocytes of the mouse. III. Helper and suppressor T-cells activated by concanavalin A.
Cell. Immunol. 18, 9 - 20.

KASAHARA, T., H. HARADA, K. SHIOIRI-NAKANO, M. IMAI und T. SANO (1980):
Potentiation of natural killer cell activity of human lymphocytes by Staphylococcus aureus bacteria and its protein A.
Immunology 42, 175 - 183.

KATO, E., Y. KAJI und K. KANEKO (1978):
Enterotoxigenic staphylococci of canine orign.
Am. J. Vet. Res. 39, 1771 - 1773.

KATO, E., M. KHAN, L. KUJOVICH und M.S. BERGDOLL (1966):
Production of enterotoxin A.
Appl. Microbiol. 14, 966 - 972.

KLEIN, D.C. und L.G. RAIZE (1970):
Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture.
Endocrinology 86, 1436 - 1440.

KOLB, W.P. und G.A. GRANGER (1968):
Lymphocyte in vitro cytotoxicity: characterization of human lymphotoxin.
Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 61, 1250 - 1254.

KOWNATZKI, E. (1976):
Humorale Immunreaktion. In: VORLÄNDER, K.-O.,
Praxis der Immunologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 8 - 15.

LANGFORD, M.P., G.J. STANTON und H.M. JOHNSON (1978):
Biological effects of staphylococcal enterotoxin A on human peripheral lymphocytes.
Infect. Immunol. 22, 62 - 68.

LANGFORD, M.P., J.A. GEORGIADES, G.J. STANTON, F. DIANZANI und H.M. JOHNSON (1979):
Large-scale production and physicochemical characterization of human immune interferon.
Infect. Immun. 26, 36 - 41.

LANGFORD, M.P., D.A. WEIGENT, J.A. GEORGIADES, H.M. JOHNSON und G.J. STANTON (1981):
Antibody to staphylococcal enterotoxin A - induced human immune interferon (IFNγ).
J. Immunol. 126, 1620 - 1623.

LANGNER, H.-J. und G. KLOSS (1974):
Probleme bei der Reindarstellung des Staphylokokken-Enterotoxins D und bei der Gewinnung von Antiserum D.
Fleischwirtschaft 54, 215 - 218.

LANGNER, H.-J. und H.-J. SINELL (1975):
Probleme bei der Herstellung von Staphylokokken-Enterotoxin-D-Antiserum.
Fleischwirtschaft 55, 973 - 975.

LAWRENCE, H.S. (1954):
Zitiert nach BUNDSCHUH, G. und B. SCHNEEWEISS (1979).

DERSELBE (1960):
Some biological and immunological properties of transfer factor. In: Ciba foundation symposium on cellular aspects of immunity.
London: Churchill, p. 243.

LAWRENCE, H.S. und M. LANDY (1969):
Mediators of cellular immunty.
Academic Press, New York.

LEE, A.C.M., R.N. ROBBINS und M.S. BERGDOLL (1978):
Isolation of specific and common antibodies to staphylococcal enterotoxin A and E by affinity chromatography.
Infect. Immun. 21, 387 - 391.

LEE, A.C.M., R.N. ROBBINS, R.F. REISER und M.S. BERGDOLL (1980):
Isolation of specific and common antibodies to staphylococcal enterotoxin B, C_1 and C_2.
Infect. Immun. 27, 431 - 434.

LEY, M. de, J.v. DAMME, H. CLAES, H. WEENING, J.W. HEINE, A. BILLIAU, C. VERMYLEN und P. de SOMER (1980):
Interferon induced in human leukocytes by mitogens: production, partial purification and characterization.
Eur. J. Immunol. 10, 877 - 883.

LIU, C.T. und R.P. SANDERS (1980):
Modification of lethality induced by staphylococcal-enterotoxin B in dutch rabbits.
Am. J. Vet. Res. 41 (3), 399 - 404.

LOTTER, L.P. und C.A. GENIGEORGIS (1977):
Isolation of coagulase-positive variants from coagulase-negative enterotoxigenic staphylococci.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 239, 18 - 30.

MAINI, R.N., A.D.M. BRYLESON, R.A. WOLFSTENCROFT und D.C. DUMONTE (1969):
Lymphocyte mitogenic factor in man.
Nature 224, 43 - 44.

MARX, J.L. (1972):
Prostaglandins: mediators of inflammation.
Science 177, 780 - 781.

MASCHEFSKY, J. (1981):
Die immunogene Wirkung von Staphylokokken-Enterotoxin B nach Vernetzung bei aerogener und parenteraler Verabreichung an Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München.

MAYER, S. (1975):
Enterotoxinbildungsvermögen boviner und humaner Staphylokokken unter Berücksichtigung der Antibiotikaresistenz und anderer biologischer Eigenschaften.
Med. Vet. Diss., München.

MC COY, D.W. und J.E. FABER (1966):
Influence of food microorganisms on staphylococcal growth and enterotoxin production in meat.
Appl. Microbiol. 14, 372 - 377.

MC GANN, V.G., J.B. ROLLINS und D.W. MASON (1971):
Evaluation of resistance to staphylococcal enterotoxin B: naturally acquired antibodies of man and monkey.
J. Infect. Dis. 124, 206 - 213.

MC INTOSH, M.E. und D.D. WATT (1971):
In vitro anaphylactic response to staphylococcal enterotoxin.
Toxicon 9, 163 - 168.

METZGER, J.F., A.D. JOHNSON und L. SPERO (1975):
Intrinsic and chemically produced microheterogeneity of Staphylococcus aureus enterotoxin type C.
Infect. Immun. 12, 93 - 97.

MEYER, G., G. ROHDE und R. KORTE (1978):
Immunitätsentwicklung nach Verabreichung von Staphylokokken-Enterotoxin B bei Rhesusaffen (Macaca mulatta).
Wehrmed. Mschr. 22, 7 - 9.

MIDDLEBROOK, J.L., L. SPERO und P. ARGOS (1980):
The secondary structure of staphylococcal enterotoxins A, B and C.
Biochim. Biophys. Acta 621, 233 - 240.

MINETT, F.C. (1938):
Experiments on Staphylococcus food poisoning.
J. Hyg. 38, 623 - 637.

MINOR, T.E. und E.H. MARTH (1976):
Staphylococci and their significance in foods.
Elsevier Scientific Publishing Company,
Amsterdam - Oxford - New York.

MOCHIZUKI, D. (1980):
Biochemical separation of interleukin 2.
J. Immunol. Methods 39, 185 - 201.

MUNOZ, R.A., J.R. WARREN und M.E. NOELKEN (1976):
ß-structure of aqueous staphylococcal enterotoxin B by spectropolarimetry and sequence-based conformational predictions.
Biochemistry 15, 4666 - 4671.

NORMANN, S.J. (1973):
Measurement of antibody-reactive toxin antigen during experimental staphylococcal B enterotoxemia.
Infect. Immun. 8, 434 - 441.

NOVOGRODSKY, A. und E. KATCHALSKI (1971):
Zitiert nach WARREN J.R., D.L. LEATHERMAN und J.F. METZGER (1975).

OEDING, P. und A. GROV (1972):
Cellular antigens. In: COHEN, J.O. (1972):
The staphylococci.
Wiley-Interscience, New York.

ORTH, D.S. (1977):
Statistical analysis and quality control in radio-immunoassay for staphylococcal enterotoxins A, B and C.
Appl. Environ. Microbiol. 34, 710 -714.

OSBORNE, L.C., J.A. GEORGIADES und H.M. JOHNSON (1980):
Classification of interferons with antibody to immune interferon.
Cell. Immunol. 53, 65 - 70.

OTTE, H.-J. (1967):
Leitfaden der Medizinischen Mikrobiologie.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

PEAVY, D.L., W.H. ADLER und R.T. SMITH (1970):
The mitogenic effects of endotoxin and staphylococcal enterotoxin B on mouse spleen cells and human peripheral lymphocytes.
J. Immunol. 105, 1453 - 1458.

PICK, E., J. BROSTOFF, J. KREJCJ und J.L. TURK (1970):
Interaction between "sensitized lymphocytes" and antigen in vitro.
II. Mitogen induced release of skin reactive and macrophage migration inhibitory factors.
Cell. Immunol. 1, 92 - 109.

PINTO, M., M. TORTEN und S.C. BIRNBAUM (1978):
Suppression of the in vivo humoral and cellular immune response by staphylococcal enterotoxin B (SEB).
Transplantation 25, 320 - 323.

POE, W.J. und J.G. MICHAEL (1974):
The lack of cellular cooperation in the immune response to E. coli 0127.
J. Immunol. 113, 1033 - 1038.

POWELL, A.E. und M.A. LEON (1970):
Reversible interaction of human lymphocytes with the mitogen concanavalin A.
Exp. Cell. Res. 62, 315 - 325.

RAFF, M.C. und H. CANTOR (1971):
In: AMOS, B. (1971): Progress in immunology.
Academic Press, New York, p. 83.

RAPOPORT, M.I., L.F. HODOVAL und W.R. BEISEL (1967):
Influence of thorotrast blockade and acute renal artery ligation on disappearence of staphylococcal enterotoxin B from blood.
J. Bact. 93, 779 - 783.

RAPOPORT, M.I., L.F. HODOVAL, E.L. MORRIS und W.R. BEISEL (1965):
Disappearence of staphylococcal enterotoxin in non-immunized and passively immunized monkeys.
Clin. Res. 13, 298.

RAPOPORT, M.I., L.F. HODOVAL, E.W. GROGAN, V. MC GANN und W.R. BEISEL (1966):
The influence of specific antibody on the disappearence of staphylococcal enterotoxin B from blood.
J. Clin.Invest. 45, 1365 - 1372.

READ, R.B., W.L. PRITCHARD, J. BRADSHAW und L.A. BLACK (1965):
In vitro assay of staphylococcal enterotoxins A and B from milk.
J. Dairy Sci. 48, 411 - 419.

RESCH, K. (1976):
Zelluläre Immunreaktionen
In: VORLÄNDER, K.-O. (1976): Praxis der Immunologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 59 - 71.

RICH, R.R. und C.W. PIERCE (1973):
Biological expressions of lymphocyte activation.
II. Generation of a population of suppressor lymphocytes.
J. Exp. Med. 137, 205 - 223.

DIESELBEN (1974):
Biological expressions of lymphocyte activation.
III. Suppression of plaque-forming cell responses in vitro by supernatants fluids from concanavalin A-activated spleen cellcultures.
J. Immunol. 112, 1360 - 1368.

RICHTER, U. und W. KARSCH (1980):
Herstellung diagnostischer Antiseren zum Nachweis der Staphylokokken-Enterotoxine A - E.
Z. ges. Hyg. 26, 53 - 55.

ROBERN, H., S. STAVRIC und N. DICKIE (1975):
The application of QAE-Sephadex for the purification of two staphylococcal enterotoxins. I. Purification of enterotoxin C_2.
Biochim. Biophys. Acta 393, 148 - 158.

DIESELBEN (1975):
The application of QAE-Sephadex for the purification of two staphylococcal enterotoxins. II. Purification of enterotoxin A.
Biochim. Biophys. Acta 393, 159 - 164.

ROLLE, M. und A. MAYR (1978):
Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre.
4. Auflage.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.

SAKAGUCHI, G. und S. SAKAGUCHI (1973):
Development of antibody to each component of Clostridium botulinum type E toxin.
Japan. J. Med. Sci. Biol. 26, 762 - 767.

SAKSELA, E., T. TIMONEN und CANTELL (1979):
Human natural killer cell activity is augmented by interferon via recruitment of pre-NK cells.
Scand. J. Immunol. 10, 257 - 266.

SANTOLI, D., G. TRINCHIERI und H. KOPROWSKI (1978):
Cell mediated cytotoxicity against virus-infected target cells in humans. II. Interferon induction and activity of natural killercells.
J. Immunol. 121, 532 - 538.

SCHANTZ, E.J., W.G. ROESSLER, M.G. WOODBURN, J.M. LYNCH, H.M. JACOBY, S.M. SILVERMAN, J.C. GORMAN und L. SPERO (1972):
Purification and some chemical and physical properties of staphylococcal enterotoxin A.
Biochemistry 11, 360 - 366.

SCHEUBER, H.-P. (1977):
Hemmung der Inaktivierung konjugierter Bakteriophagen als Methode zum empfindlichen Nachweis von Staphylokokken-Enterotoxin B.
Vet. Med. Diss., München.

SCHEUBER, H.-P., M. MÜLLER, E. SIMON, H. MOSSMANN und D.K. HAMMER (1978):
Inhibition of immunospecific inactivation of staphylococcal enterotoxin B-bacteriophage conjugate by bovine antibodies: a sensitive assay for staphylococcal enterotoxin B.
J. Immunol. Methods 24, 127 - 134.

SHAMBAUGH, G.E. und G.R. BLUMENSCHEIN (1974):
Combined effects of phytohemagglutinin and staphylococcal enterotoxin B on deoxyribonucleid acid synthesis during blast transformation in human lymphocytes.
Infect. Immun. 9, 384 - 390.

SHANDS, J.W., D.L. PEAVY und R.T. SMITH (1973):
Differential morphology of mouse spleen cells stimulated in vitro by endotoxin, phytohemagglutinin, pokeweed mitogen and staphylococcal enterotoxin B.
Am. J. Pathol. 70, 1 - 24.

SHINAGAWA, K., M. ISHIBASHI, H. YAMAMOTO, N. KUNITA, K. HISA und G. SAKAGUCHI (1974):
A consideration to immune doses of staphylococcal enterotoxin B to rabbits.
Japan. J. Med. Sci. Biol. 27, 309 - 314.

SILVERMAN, S.J. (1963):
Serological assay of culture filtrates for Staphylococcus enterotoxin.
J. Bact. 85, 955 - 956.

SILVERMAN, S.J., D.A. ESPESETH und E.J. SCHANTZ (1969):
Effect of formaldehyde on the immunochemical and biological activity of staphylococcal endotoxin B.
J. Bact. 98, 437 - 442.

SILVERMAN, S.J., G.T. MOORE und W.G. ROESSLER (1969):
Effect of formaldehyde on the immunogenicity of staphylococcal enterotoxin B for Macaca mulatta.
J. Bact. 98, 443 - 446.

SINELL, H.-J. (1976):
Bedeutung von Staphylokokkenenterotoxinen in Lebensmitteln.
Med. Klin. 71, 1165 - 1171.

SINELL, H.-J. und H. KOLB (1980):
Lebensmittelinfektionen und -intoxikationen in der Bundesrepublik Deutschland.
Bundesgesundhbl. 23, 190 - 195.

SINELL, H.-J., F. UNTERMANN und J. BAUMGART (1969):
Versuche zum Nachweis von Enterotoxin B bei koagulasepositiven Staphylokokken.
Zbl. Bakt. Orig. 1. Abt. 210, 19 - 31.

SMITH, B.G. und D.L. ARCHER (1978):
Inhibition of the in vitro antibody response by staphylococcal enterotoxin E.
Abstr. Ann. Meet. Am. Soc. Microbiol. (E 171), p. 71.

SMITH, B.G. und H.M. JOHNSON (1975):
The effect of staphylococcal enterotoxins on the primary in vitro immune response.
J. Immunol. 115, 575 - 578.

SMITH, J.W., A.L. STEINER und C.W. PARKER (1971):
Human lymphocyte metabolism: Effects of cyclic and noncyclic nucleotides on stimulation of phytohemagglutinin.
J. Clin. Invest. 50, 442 - 448.

SMITH, R.T., J.A.C. BAUSHER und W.H. ADLER (1970):
Studies of an inhibitor of DNA synthesis and a nonspecific mitogen elaborated by human lymphoblasts.
Am. J. Pathol. 60, 495 - 504.

SOLOMON, L.M., L. JUHLIN und B. KIRSCHBAUM (1968):
Prostaglandin on cutaneous vasculature.
J. Invest. Dermatol. 51, 280 - 282.

SONNENFELD, G., A.D. MANDEL und T.C. MERIGAN (1978):
Time and dose dependence of immunoenhancement by murine type II interferon preparations.
Cell. Immunol. 40, 285 - 293.

SOUREK, J. (1976):
Czesk. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 25, 159 - 166.
Zitiert nach RICHTER, U. und W. KARSCH (1980).

SPERO, L. und B.A. MORLOCK (1978):
Biological activities of the peptides of staphylococcal enterotoxin C formed by limited tryptic hydrolysis.
J. Biol. Chem. 253, 8787 - 8791.

DIESELBEN (1979):
Cross-reactions between tryptic polypeptides of staphylococcal enterotoxins B and C_1.
J. Immunol. 122, 1285 - 1289.

SPERO, L., D.L. LEATHERMAN und W.H. ADLER (1975):
Mitogenicity of formalinized toxoids to staphylococcal enterotoxin B.
Infect. Immun. 12, 1018 - 1020.

SPERO, L., B.A. MORLOCK und J.F. METZGER (1978):
On the cross-reactivity of staphylococcal enterotoxins A, B and C_1.
J. Immunol. 120, 86 - 89.

SPERO, L., B.Y. GRIFFIN, J.L. MIDDLEBROOK und J.F. METZGER (1976):
Effect of single and double peptide bound scission by trypsin on the structure and activity of staphylococcal enterotoxin C.
J. Biol. Chem. 251, 5580 - 5588.

SPERO, L., J.F. METZGER, J.R. WARREN und B.Y. GRIFFIN (1975):
Biological activity and complementation of the two peptides of staphylococcal enterotoxin B formed by limited tryptic hydrolysis.
J. Biol. Chem. 250, 5026 - 5032.

SPERO, L., D. STEFANYE, P.J. BRECHER, H.M. JACOBY, J.E. DALIDOWICZ und E.J. SCHANTZ (1965):
Amino acid composition and terminal amino acids of staphylococcal enterotoxin B.
Biochemistry 4, 1024 - 1030.

STEFFEN, C. (1968):
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

SURGALLA, M.J., M.S. BERGDOLL und G.M. DACK (1952):
Use of antigen-antibody reactions in agar to follow the progress of fractionation of antigenic mixtures: application to purification of staphylococcal enterotoxins.
J. Immunol. 69, 357 - 365.

DIESELBEN (1953):
Some observations on the assay of staphylococcal enterotoxin by the monkey-feeding test.
J. Lab. Clin. Med. 41, 782 - 788.

DIESELBEN (1954):
Staphylococcal enterotoxin: neutralization by rabbit antiserum.
J. Immunol. 72, 398 - 403.

SYNDERMAN, R.H., H. GEWURZ und S.E. MERGENHAGEN (1968):
Interactions of the complement system with endotoxic lipopolysaccharide.
J. Exp. Med. 128, 259 - 275.

TADAKUMA, T., A.L. KUHNER, R.R. RICH, J.R. DAVID und C.W. PIERCE (1976):
Biological expressions of lymphocyte activation. V. Characterization of a soluble immune response suppressor (SIRS) produced by concanavalin A-activated spleen cells.
J. Immunol. 117, 323 - 330.

TERPLAN, G. und K.-J. ZAADHOF (1981):
Inaktivierung von Staphylokokken-Enterotoxinen.
Unveröffentlichtes Manuskript.

TERPLAN, G., K.-J. ZAADHOF und S. BOBETH (1971):
Zum Vorkommen und Nachweis von enterotoxinbildenden Staphylokokken in Milch.
Alimenta 10, Sondernummer 1971, 51 - 56.

THATCHER, F.S. und B.H. MATHESON (1955):
Studies with staphylococcal toxins. II. The specifity of enterotoxin.
Can. J. Microbiol. 1, 382 - 400.

THOTA, H., S.R. TATINI und R.W. BENNETT (1973):
Effects of temperature, pH and NaCl on production of staphylococcal enterotoxins E and F.
Abstr. Ann. Meet. Am. Soc. Microbiol. (E 1), p. 1.

TIZARD, I.R. (1981):
Einführung in die veterinärmedizinische Immunologie.
Übersetzt und bearbeitet von BUSCHMANN, H.G.
Schriftenreihe "Pareys Studientexte" Nr. 30.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.

DERSELBE (1982):
An introduction to veterinary immunology. 2. Auflage.
W. B. Saunders Comp., Philadelphia - London - Toronto - Mexico City - Rio de Janeiro - Sydney - Tokyo.

TSAI, C.C. und S.-Y. FU (1976):
Antibodies to staphylococcal enterotoxins in Chinese on Taiwan.
J. Formosan Med. Assoc. 75, 506 - 511.

UHLENBRUCK, G. (1971):
Immunologie, eine Einführung.
Goldmann Verlag, München.

ULRICH, J.T. und H.M. JOHNSON (1978):
Comparative mitogenesis of staphylococcal enterotoxin A, concanavalin A and phytohemagglutinin in the murine system.
IRCS Med. Sci. 6, 120.

UNTERMANN, F. (1972):
Diagnostik der Staphylokokken-Lebensmittelvergiftung.
Fleischwirtschaft 52, 500 - 503.

DERSELBE (1980):
Staphylokokken-Enterotoxine. In: BLOBEL, H. und T. SCHLIESSER: Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren. Band II, p. 131 - 159.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart und New York.

UNTERMANN, F. und H.-J. SINELL (1970):
Beitrag zum Vorkommen enterotoxinbildender Staphylokokken.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 215, 166 - 172.

VALENTINE, F.T. und H.S. LAWRENCE (1969):
Transfer of cellular hypersensitivity in vitro to tuberculin.
Science 165, 1014 - 1016.

WALDMANN, R.H. und R. GANGULY (1971):
Cell-mediated immunity and antibody responses in the respiratory tract after local and systemic immunization.
J. Exp. Med. 134, 428 - 494.

WARD, P.A. (1967):
A plasmin-split fragment of C'3 as a new chemotactic factor.
J. Exp. Med. 126, 189 - 206.

WARD, P. und L.J. NEWMAN (1969):
A neutrophile chemotactic factor from human C'5.
J. Immunol. 102, 93 - 99.

WARD, P.A., C.G. COCHRANE und H.J. MULLER-EBERHARDT (1965):
The role of serum complement in chemotaxis of leukcytes in vitro.
J.Exp. Med. 122, 327 - 346.

WARD, P.A., H.G. REMOLD und J.R. DAVID (1969):
Leukotactic factor produced by sensitized lymphocytes.
Science 163, 1079 - 1081.

DIESELBEN (1970):
The production by antigen stimulated lymphocytes of a leukotactic factor distinct from migration factor.
Cell. Immunol. 1, 162 - 174.

WARREN, J.R. (1977):
Mitogenic stimulation of murine spleen cells by brief exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B.
Infect. Immun. 18, 99 - 101.

WARREN, J.R., D.L. LEATHERMAN und J.F. METZGER (1975):
Evidence for cell-receptor activity in lymphocyte stimulation by staphylococcal enterotoxin.
J. Immunol. 115, 49 - 53.

WARREN, J.R., L. SPERO und J.F. METZGER (1973):
Antigenicity of formaldehyde-inactivated staphylococcal enterotoxin B.
J. Immunol. 111, 885 - 892.

DIESELBEN (1974):
The pH dependence of enterotoxin polymerization by formaldehyde.
Biochim. Biophys. Acta 365, 434 - 438.

WARREN, J.R., L. SPERO, J.F. METZGER und V.G. MC GANN (1975):
Immunogenicity of formaldehyde-inactivated enterotoxins A and C_1 of Staphylococcus aureus.
J. Infect Dis. 131, 535 - 542.

WATSON, J. und D. MOCHIZUKI (1980):
Interleukin 2: a class of T cell growth factors.
Immunological Rev. 51, 257 - 278.

WATSON, J., R. EPSTEIN und M. COHN (1973):
Cyclic nucleotides as intracellular mediators of the expressions of antigen-sensitive cells.
Nature 246, 405 - 409.

WATSON, J., R. EPSTEIN, J. NAKOINZ und P. RALPH (1973):
The role of humoral factors in the initiation of in vitro primary immune response.
J. Immunol. 110, 43 - 52.

WEINER, R. und G. KALEY (1969):
Influence of prostaglandin on the terminal vascular bed.
Am. J. Physiol. 217, 563 - 569.

WEISSMANN, G., P. DUKOR und R.B. ZURIER (1971):
Effect of cyclic AMP on release of lysosomal enzymes from phagocytes.
Nat. New Biol. 231, 131 - 135.

WIENEKE, A.A. (1974):
Enterotoxin production by strains of Staphylococcus aureus isolated from foods and human beings.
J. Hyg. (Cambridge) 73, 255 - 262.

WILLIS, A.L., P. DAVISON, P.W. RAMWELL, E.W. BROCHLEHURST und B. SMITH (1972):
Release and actions of prostaglandins in inflammation and fever: inhibition by antiinflammatory and antipyretic drugs. In: RAMWELL, P.W. und B.B. PHARIS (1972): Prostaglandins in cellular biology.
Plenum Publishing Corp., New York, p. 227 - 268.

WILLOUGHBY, D.A. (1968):
Effects of prostaglandins $PGF_{2\alpha}$ and PGE_1 on vascular permeability.
J. Pathol. Bacteriol. 96, 381 - 387.

WIRANOWSKA-STEWART, M. und W.E. STEWART (1981):
Interferon: types alpha, beta, and gamma.
In: HADDEN, J.W. und W.E. STEWART (1981): The lymphokine: biochemistry and biological activity. S. 133 - 148.
The Humana Press Inc.

WOOLPERT, O.C. und G.M. DACK (1933):
Relation of gastro-intestinal poison to other toxic substances produced by staphylococci.
J. Infect. Dis. 52, 6 - 19.

YOUNGNER, J.S. und S.B. SALVIN (1973):
Production and properties of migration inhibitory factor and interferon in the circulation of mice with delayed hypersensitivity.
J. Immunol. 111, 1914 - 1922.

ZAALBERG, O.B., V.A. van der MEUL und M.J. van TWISK (1968):
Antibody production by isolated spleen cells: a study on the cluster and the plaque techniques.
J. Immunol. 100, 451 - 458.

Herrn Professor Dr. G. Terplan möchte ich abschließend für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung danken.

Besonders danke ich auch Herrn Dr. K.-J. Zaadhof für seine stete Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern des Instituts, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle ebenfalls meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 15. April 1953 wurde ich, Ignaz Steinhardt, als Sohn des Landwirts Johann Steinhardt und seiner Frau Therese, geb. Glas, in Kissing/Kreis Aichach-Friedberg geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Kissing von 1959 bis 1964 trat ich in das humanistische Gymnasium Sankt Stephan in Augsburg ein, an dem ich im Juni 1973 die Reifeprüfung bestand.

Den Wehrdienst leistete ich von Juli 1973 bis September 1974 ab.

Im Wintersemester 1974/75 begann ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München das Studium der Tiermedizin, das ich im Juni 1980 mit dem Staatsexamen abschloß. Im August 1980 erhielt ich die Approbation als Tierarzt.

Von September 1980 bis August 1982 war ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Hygiene und Technologie der Milch der Universität München tätig.